

**Echokardiographische Beurteilung
der globalen und regionalen diastolischen Funktion.
Rolle der Myokarddopplerechokardiographie**

Habilitationsschrift

vorgelegt am

11. April 2006

dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dr. med. Tudor Constantin Pörner

aus Bukarest

Meiner Familie, insbesondere meinem Sohn Henrik, der mir dabei half,
immer „relaxed“ zu bleiben

Inhaltsverzeichnis

1.	Grundlagen	5
1.1.	Pathophysiologie	6
1.1.1.	Myokardiale Relaxation	8
1.1.2.	Ventrikuläre Füllung	8
1.2.	Untersuchungstechniken	11
1.2.1.	Invasive Messungen	11
1.2.2.	Konventionelle Dopplerechokardiographie	12
1.2.3.	Myokarddopplerechokardiographie	20
2.	Konzept und Ziele	29
3.	Methoden und Studiendesign.....	30
3.1.	Patienten	30
3.2.	Apparative Ausstattung	30
3.3.	Echokardiographische Messungen	30
3.4.	Statistische Verfahren	44
4.	Studienergebnisse	46
4.1.	Globale diastolische Funktion: nichtinvasive Prädiktion erhöhten diastolischen Füllungsdrucks	46
4.1.1.	Erhöhter Füllungsdruck bei $E/A \geq 1$ („Pseudonormalisierung“)	48
4.1.2.	Erhöhter Füllungsdruck bei $E/A < 1$ („Relaxationsstörung“)	54
4.1.3.	Einfluss des Mitral Dopplerprofils auf die Aussagekraft verschiedener Parameter zur Prädiktion erhöhter Füllungsdrücke	60
4.2.	Regionale diastolische Funktion: myokardiale Relaxation	62

4.2.1.	Einfluss der primären Alterung auf die Myokardfunktion ..	63
4.2.2.	Physiologischer Wertebereich der mechanischen Synchronizität	66
4.2.3.	Messung der frühdiastolischen radialen Strain Rate als Myokardgeschwindigkeitsgradient: methodische Aspekte	74
4.2.4.	Myokardiale Relaxationreserve unter Belastung	77
4.2.4.1.	Beurteilung der Myokardfunktion nach Kawasaki Syndrom mit Koronarbeteiligung	78
4.2.4.2.	Beurteilung der Myokardfunktion nach operativer Korrektur der Transposition großer Arterien durch Vorhofumkehr	86
5.	Klinische Bedeutung und Perspektiven	94
5.1.	Nichtinvasive Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks: praktische Vorgehensweise	94
5.2.	Myokardrelaxation im gesunden Herzen: primäre Alterung und mechanische Synchronizität	105
5.3.	Bestimmung der Relaxationsreserve und ihre Rolle für die Erfassung subklinischer Stadien von Herzerkrankungen. Anwendung in der pädiatrischen Kardiologie	110
6.	Zusammenfassung	116
Abkürzungen		120
Literaturverzeichnis		123
Anlagen		132
	Publikationsliste	132
	Förderung und Forschungspreise	135
	Danksagung	136
	Lebenslauf	138
	Ehrenwörtliche Erklärung	139

1. Grundlagen

Trotz kontinuierlicher Verbesserung der klinischen Diagnostik und Therapie bleibt die symptomatische Herzinsuffizienz mit einer 5-Jahres-Mortalität von ca. 50% assoziiert (Jessup und Brozena, 2003) und stellt somit die häufigste Ursache der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität dar. Es wurde nachgewiesen, dass die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Auswurfraction grundsätzlich eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels voraussetzt, weshalb dieses Syndrom auch als „systolische Herzinsuffizienz“ bezeichnet wird (McMurray et al., Konstam et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion maßgeblich durch eine diastolische Funktionsstörung gekennzeichnet, so dass dafür der Begriff „diastolische Herzinsuffizienz“ verwendet wird (Kitzman et al., 2002, Zile und Brutsaert, 2002). Während die gesamte Mortalität signifikant höher ist für Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion, scheint die Morbidität einschließlich Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte nicht von der linksventrikulären Auswurfraction beeinflusst zu sein (Vasan und Levy, 2000). Dieser Aspekt ist erklärt durch den gemeinsamen pathophysiologischen Weg der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz, repräsentiert durch chronisch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke bzw. Lungenkapillardrücke, die für das Auftreten des Leitsymptoms Dyspnoe verantwortlich sind (Aurigemma und Gaasch, 2004, Zile und Brutsaert, 2002, Bannerjee et al., 2002). Bei ca. 30% der Patienten mit Herzinsuffizienz wird überwiegend eine diastolische Form diagnostiziert, die als pulmonale und/oder systemische venöse Stauung mit entsprechender Symptomatik bei normaler oder nahezu normaler systolischer Funktion definiert ist (Zile und Brutsaert, 2002). In der Framingham Heart Study wiesen 51%

aller Patienten mit der klinischen Diagnose einer globalen Herzinsuffizienz eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) $\geq 50\%$ auf (Vasan et al., 1999). Allerdings sind die einzelnen Funktionsparameter der Diastole nicht immer konsistent mit der Klinik des Patienten assoziiert, so dass die Definition der diastolischen Herzinsuffizienz gegenwärtig noch kontrovers diskutiert wird (Burkhoff et al., 2003).

1.1. Pathophysiologie

Die linksventrikuläre Diastole beginnt hämodynamisch nach Aortenklappenschluss, wie in der Abb. 1 gezeigt ist. Die vier Phasen der Diastole sind: isovolumetrische Relaxation, frühe (schnelle) diastolische Füllung, langsame diastolische Füllung (Diastasis) und die atriale Füllung. Die diastolische Funktion des linken Ventrikels wird als normal bezeichnet, wenn die ventrikuläre Füllung ein für den physiologischen Bedarf suffizientes Herzzeitvolumen ermöglicht, ohne dass der diastolische linksventrikuläre Druck 12 mmHg überschreitet. Störungen der diastolischen Funktion werden klassifiziert als: diastolische *Abnormalitäten* (verminderte schnelle Füllung oder verzögerte isovolumetrische Relaxation ohne Symptome), diastolische *Dysfunktion* (Dyspnoe in Folge erhöhter Füllungsdrücke: nur bei Belastung = latent, oder auch in Ruhe = manifest) und diastolische *Herzinsuffizienz*, wenn Orthopnoe, Ödeme und paroxysmale nächtliche Dyspnoe auftreten (Angeja und Grossmann, 2003). Die komplexe Physiologie der ventrikulären Diastole kann als Interaktion zwischen Relaxation (aktiver Abbau der myokardialen Kontraktion) und Compliance (ventrikuläres Druck-Volumen Verhältnis nach vollständiger Relaxation) betrachtet werden.

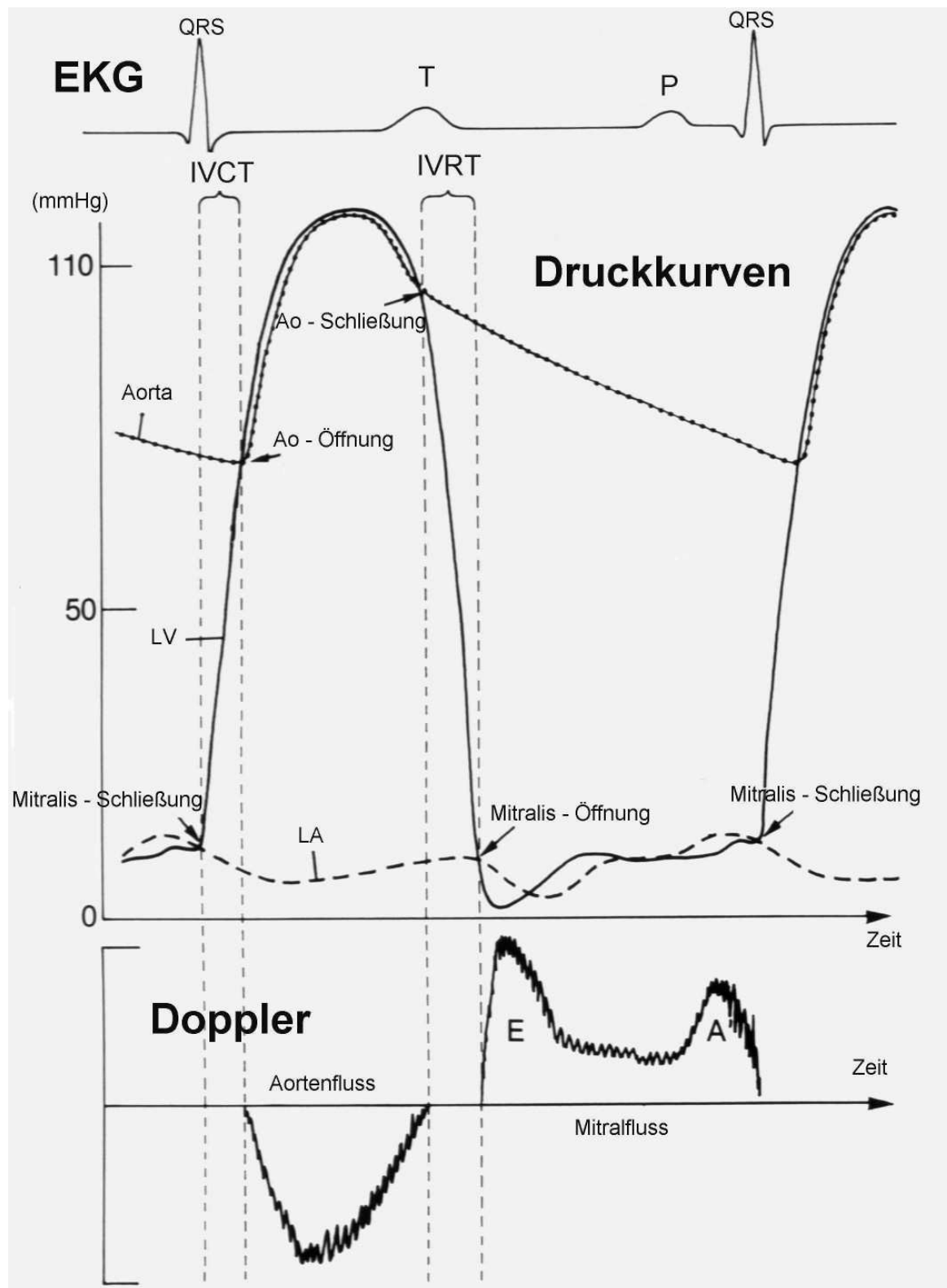


Abbildung 1. Phasen des Herzzyklus: EKG [oben], simultane Druckregistrierung im linken Ventrikel (LV), Aorta (Ao) und im linken Vorhof (LA) [Mitte] und Dopplerecho im linksventrikulären Ausflusstrakt [unten]. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit zwischen Schließung der Mitralklappe und Öffnung der Aortenklappe, IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit zwischen Schließung der Aortenklappe und Öffnung der Mitralklappe.

1.1.1. Myokardiale Relaxation

Die Relaxation (Inaktivierung der Kontraktion) ist ein dynamischer Prozess, der mit der Beendigung der Kontraktion beginnt und während der isovolumetrischen Relaxation (IVR) und der früheren ventrikulären Füllung stattfindet. Die Relaxationsfähigkeit des Myokards wird auch *Lusitropie* genannt (analog mit der Inotropie als Bezeichnung für die Kontraktilität). Die Rate der ventrikulären Relaxation wird primär durch das Aufnehmen von Ca^{2+} durch das sarcoplasmatische Retikulum, aber auch durch einen Ca^{2+} -Ausstrom aus den Myozyten kontrolliert. Diese Prozesse finden mit ATP Konsumption gegen Konzentrationsgradienten statt und werden von der SERCA2 und von den sarcolemalen Calciumpumpen reguliert. Die beta-adrenergische Stimulation erhöht die Aktivität von zyklischem AMP und von AMP-abhängigen Proteinkinasen, wodurch die Phosphorylierung von Phospholamban bewirkt wird. Dieser Mechanismus beschleunigt die Calciumaufnahme im sarcoplasmatischen Retikulum und somit die Rate der ventrikulären Myokardrelaxation. Die von Ischämie provozierte ATP-Depletion wirkt sich hingegen negativ auf die Relaxation aus. Neben Ischämie, Relaxationsstörungen können auch von einer Dysfunktion der sarcolemalen Kanäle und des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Austausches sowie durch verminderte Phosphorylierung von Proteinen, die SERCA2 beeinflussen (z.B. Phospholamban), induziert werden.

1.1.2. Ventrikuläre Füllung

Die schnelle frühdiastolische Füllung endet, wenn die sinkende myokardiale Relaxationsrate von der passiven Wandelastizität ausgeglichen wird. Es folgt die Diastasis, deren Hämodynamik durch die myokardiale Steifigkeit, abhängig vorwiegend von

strukturellen Eigenschaften (z.B. Kollagengehalt), bedingt ist. Die ventrikuläre Füllung steigt dann erneut während der Vorhofkontraktion (Abb. 1). Die Versetzung der diastolischen linksventrikulären Druck-Volumen-Kurve nach oben charakterisiert die diastolische Dysfunktion (Abb. 2).

Während der frühen Füllung findet eine rasche und homogene Verlängerung des Myokards statt. Die regionalen Variationen bezüglich Beginn, Rate und Ausmaß dieser Muskelfaserverlängerung stellen die ventrikuläre Heterogenität oder diastolische *Asynergie* dar. Die temporale Dispersion der Relaxation wird als diastolische *Asynchronie* bezeichnet. Die Asynchronie und Asynergie beeinflussen die frühdiaastolische Füllung. Zusätzlich zu diesen frühen diastolischen Ereignissen, sind die *Myokardelastizität* ($\Delta\text{Muskelfaserlänge} / \Delta\text{Kraft}$), die *ventrikuläre Compliance* ($\Delta\text{Volumen} / \Delta\text{Druck}$) und die *ventrikuläre Steifigkeit* (Compliance^{-1}) am Ende der Diastasis im vollständig relaxierten Ventrikel zu ermitteln.

Die Unterschiede zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz können anhand von linksventrikulären Druck-Volumen Schleifen in der Abb. 2 veranschaulicht werden. Obwohl die beiden Aspekte der Diastole (Relaxation und Wandsteifigkeit) häufig zusammen betrachtet werden, beschreiben sie verschiedene Eigenschaften des Myokards. Eine verminderte Relaxation kann durch Ischämie, Asynchronie, Störungen des intrazellulären Ca^{2+} - Flusses, Myokardhypertrophie oder linksatriale Druckerhöhung verursacht werden. Die passive Kammersteifigkeit ist erhöht durch Fibrose, Hypertrophie oder zelluläres „Disarray“, wie im Falle von hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathien. Obwohl in der klinischen Praxis Relaxationsstörungen und pathologische Wandsteifigkeit häufig koexistieren, es ist wichtig, den Hauptmechanismus der diastolischen Funktionsstörung zu identifizieren.

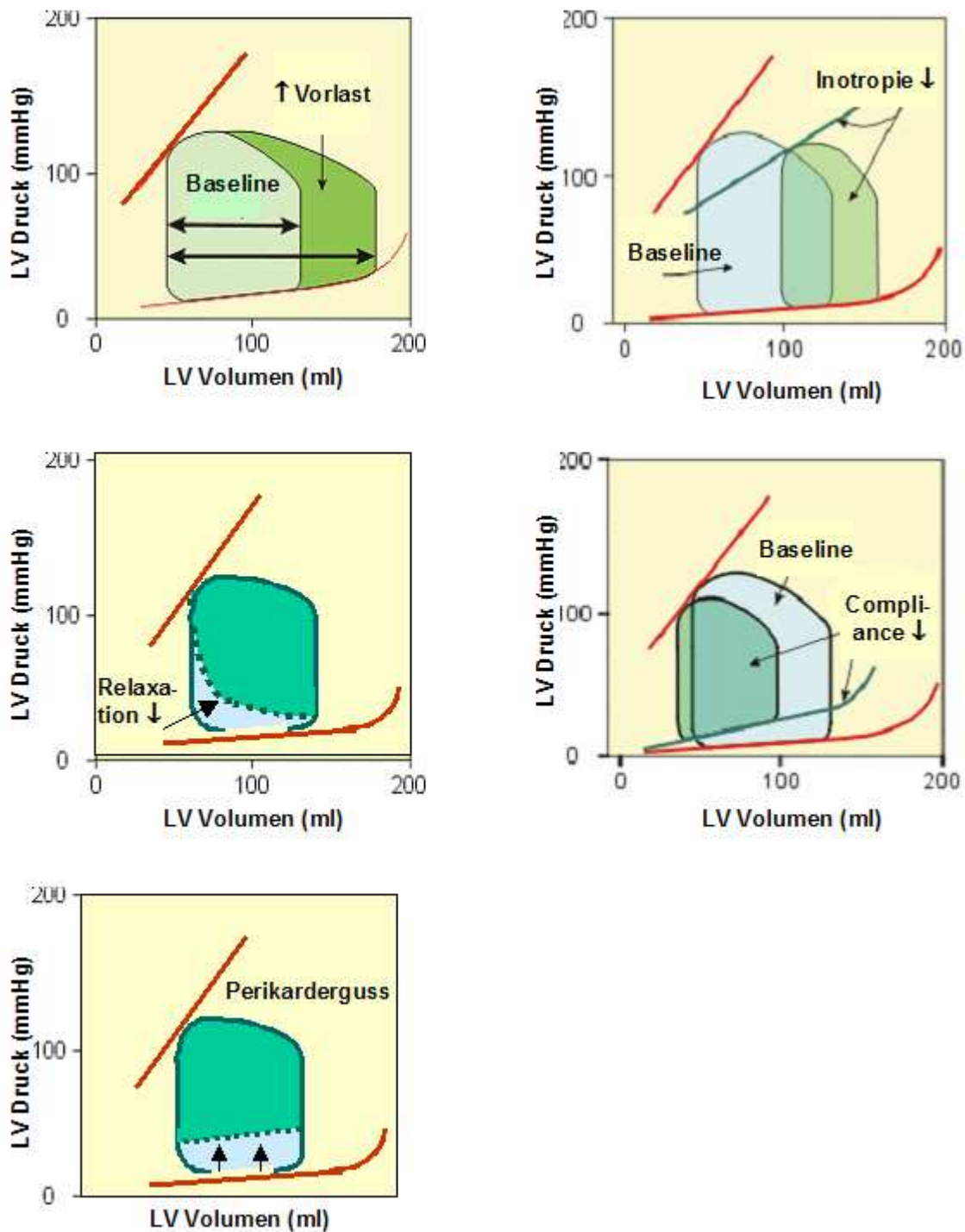


Abbildung 2. Linksventrikuläre Druck-Volumen Schleifen. Gegenüber dem initialen, gesunden Zustand (Baseline) sind folgende hämodynamische Veränderungen abgebildet: Vorlasterhöhung bei erhaltener Kontraktilität und Lusitropie [*links oben*], systolische Herzinsuffizienz mit verminderter Inotropie [*rechts oben*], isolierte Relaxationsstörung [*links Mitte*], pure diastolische Herzinsuffizienz, charakterisiert durch reduzierte Compliance bei erhaltener Inotropie [*rechts Mitte*] und unzureichender ventrikuläre Füllung bei Perikarderguss [*links unten*].

1.2. Untersuchungstechniken

Neben direkten Druckmessungen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, die weiterhin den „Gold Standard“ der diastolischen Funktionsanalyse darstellen, hat sich die Dopplerechokardiographie als meist verbreitete Untersuchungsmethode der globalen diastolischen Funktion im klinischen Alltag etabliert. Die Gewebedopplertechnik als Ergänzung der herkömmlichen Echokardiographie ermöglicht zusätzlich die quantitative Analyse der regionalen Relaxation.

1.2.1. Invasive Messungen

Die beste Evaluierung der diastolischen linksventrikulären Funktion wird mittels Conductance – Katheter erreicht, wobei die Druck – Volumen Schleifen in Echtzeit konstruiert werden (Abb. 2). Ziel der Messung ist insbesondere die Berechnung der *isovolumetrischen Zeitkonstante* (τ) des Druckabfalls ΔP , welcher als monoexponentielles Modell mit einer non-0 Asymptote angenommen werden kann:

$P = Ae^{-\alpha t} + Pb$, wo: P = linksventrikulärer Druck, A = P-Wert bei maximalem dP/dt , α = Abfall von ΔP und Pb = Asymptote von P (Mandinov et al., 2000).

Die Zeitkonstante τ , die von Vor- und Nachlast sowie von der Herzfrequenz kaum beeinflusst ist, widerspiegelt am genauesten die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels und wird kalkuliert als $\tau = -\alpha^{-1}$. In normalen Herzen $\tau \approx 48$ ms (40 – 60 ms). Die Relaxation ist vollständig nach einem Zeitintervall = $3,5 \tau$ nach Aortenklappenschluss.

Die diastolische Füllung kann auch durch eine Bild-zu-Bild Analyse der linksventrikulären Angiographie durchgeführt werden, allerdings mit einer unzureichenden Zeitauflösung (20 – 40 ms) im Vergleich zur Echokardiographie.

Ein anderer Vorteil der invasiven Untersuchung mittels Conductance – Systemen besteht in der Möglichkeit, die *linksventrikuläre Kammersteifigkeit* (β) zu bestimmen (Abb. 2: die untere Tangente an der Druck-Volumen-Schleife), nach der Gleichung:

$$P = Ae^{(-\beta V)} + Pb, \text{ wo: } P = \text{linksventrikulärer Druck, } V = \text{linksventrikuläres Volumen,}$$

A = Achsenschnidepunkt, β = Abfall von P/V und Pb = Asymptote von P .

Der normale Wert für die Kammersteifigkeit β liegt bei $\approx 0,05 \text{ ml}^{-1}$ ($0,01 - 0,09 \text{ ml}^{-1}$).

Die linksventrikuläre *Muskelsteifigkeit* β_m kann analog berechnet werden, wenn die Kurven Stress – mitt-ventrikulärer Strain an Stelle von Druck – Volumen – Schleifen benutzt werden:

$$S = Ae^{(-\beta_m \epsilon)} + Pb, \text{ wo: } S = \text{Wandstress, } \epsilon = \text{Strain, } A = \text{Achsenschnidepunkt und } C = \text{Asymptote von } S. \text{ Der Normwert für Muskelsteifigkeit } \beta_m \text{ ist } \approx 12 \text{ (zwischen } 5 - 20).$$

1.2.2. Konventionelle Echokardiographie

Die echokardiographische Beurteilung der diastolischen LV-Funktion besteht in erster Linie aus Messungen der LV Füllung in Ruhe mittels gepulstem (PW = „pulsed wave“) Doppler. Die Füllung des linken Ventrikels läuft in zwei Phasen ab, die sich im Dopplerprofil abzeichnen. So besteht das Füllungsprofil aus 2 Geschwindigkeit - Zeit Histogrammen, die der früh-, bzw. spätdiastolischen Füllung entsprechen und als „E“, bzw. „A“ bezeichnet werden. Die Dauer des Geschwindigkeitsabfalls der E-Welle, genannt Dezelerationszeit (DT), wird von der Spitze der E-Welle bis zu Nulllinie gemessen. Die isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT), bzw. Kontraktionszeit (IVCT) werden zwischen entsprechenden Klappenartefakten vermessen, nachdem die Doppler - Messzelle zwischen Mitralklappe und LV Ausflusstrakt positioniert wurde. Aufgrund IVRT, IVCT und der Ejektionszeit (ET) kann der globale Tei Index

als $Tei = (IVRT + IVCT) / ET$ berechnet werden. Zusätzlich können auch dynamische Messungen (Valsalva, Hochlagerung der Beine, medikamentöse oder ergometrische Belastung) der LV Füllung eingesetzt werden. Die Erfassung des pulmonalvenösen Flusses und das Farbdopplerprofil des Mitraleinstroms ergänzen die Einschätzung der LV Füllung. Die Messverfahren sind detailliert in der Sektion 3.3 abgehandelt. Diese Parameter und die entsprechende Messtechnik sind in der Tabelle 1 schematisch dargestellt. Diastolische Parameter sind frequenzabhängig. Unter Sinustachykardie verkürzen sich die Zeitintervale, insbesondere IVRT, und die E- und A-Wellen können teilweise fusionieren. Bei Vorhofflimmern und Flattern schwindet die A-Welle. Die Steigerung der Vorlast (z.B. Hochlagern der Beine) bewirkt eine E – Zunahme und eine DT – Reduktion. Hingegen während Valsalva – Manöver sinkt die linksatriale Füllung und somit nehmen die LV-Füllungsspitzen Geschwindigkeiten E und A ab (physiologisch um 10-15%). Das normale Dopplerprofil der LV-Füllung im jungen Alter weist distinkte E-, bzw. A-Wellen, mit einem Verhältnis $E / A > 1,2$. Im frühen Stadium der milden Relaxationsstörung fallen lediglich ein Umkehr $E / A < 1$ und leicht erhöhte DT-, bzw. IVRT-Zeiten auf, welche im Alter über 50-60 Jahre als nicht pathologisch akzeptiert sind (Gates et al., 2003). Die Füllungsdrücke in Ruhe sind normal und die Patienten haben kaum subjektive Beschwerden. Die Progredienz der Relaxationsstörung kann zu erhöhten LV enddiastolischen Druckwerten (LVEDP) > 15 mm Hg führen, zunächst ohne wesentliche Zunahme der Symptomatik, solange die Lungenkapillardrücke und die systolische Funktion normal sind. Echokardiographisch kann sich zusätzlich eine ausgeprägte AR (atriale Rückströmung) finden.

Die nächste Phase der diastolischen Dysfunktion ist geprägt von erhöhten linksatrialen (LA) Drücken als chronische Folge des erhöhten LVEDP. Echokardiographisch

findet sich jetzt eine Zunahme der E-Welle und eine augenscheinliche Normalisierung des E/A Verhältnisses, das wieder über 1 liegt. Die Diagnose kann aber in diesem Stadium aufgrund verkürzter DT und IVRT, sowie pathologischer AR-Werte korrekt gestellt werden. Im Zweifelfall sollte das Füllungsprofil unter Valsalva – Manöver untersucht werden. Eine vorwiegende E – Reduktion ($> 30\%$) mit Umkehr des Verhältnisses $E/A < 1$ unter Valsalva ist pathologisch und signalisiert eine diastolische Dysfunktion trotz normalen Füllungsprofils in Ruhe („Pseudonormalisierung“).

Chronisch erhöhte LA- und LV-Füllungsdrücke im Rahmen der Progredienz der Grunderkrankung führen zu strukturellen Myokardveränderungen (Fibrose, ausgeprägte Hypertrophie, Dilatation), die letztlich auch die Compliance beeinträchtigen. Als Folge kommt es zu einer Abnahme der A-Welle, sowie zu stark verkürzten DT und IVRT (Giannuzzi et al., 1996), wobei E wegen linksatrialer Druckbelastung auch erhöht sein kann. Der Tei Index nimmt folgerichtig zu. Werte des Tei Index > 1 wurden bei dilatativer Kardiomyopathie als prognostisch ungünstig nachgewiesen, da sie eine mittlere Überlebenszeit von ca. 2 Jahren voraussagen (Pinamonti et al., 1997). Die in diesem Stadium häufig eingeschränkte Pumpfunktion und das Auftreten von Vorhofflimmern verschlechtern zusätzlich die Hämodynamik dieser fortgeschrittenen Phase der diastolischen Dysfunktion. Dieses Füllungsprofil mit $E/A > 2$ wurde als restriktiv bezeichnet (Rakovski et al., 1996), da es relativ typisch auch für restriktive Kardiomyopathien, beispielweise für Speicherkrankheiten, ist. In der Tabelle 2 findet sich eine schematische Darstellung der diastolischen Dysfunktionsstadien nach echokardiographischen Kriterien.

Das biphasische Verhalten von E/A im Laufe der Progredienz der diastolischen Dysfunktion ist in den Abb. 3 und 4 dargestellt.

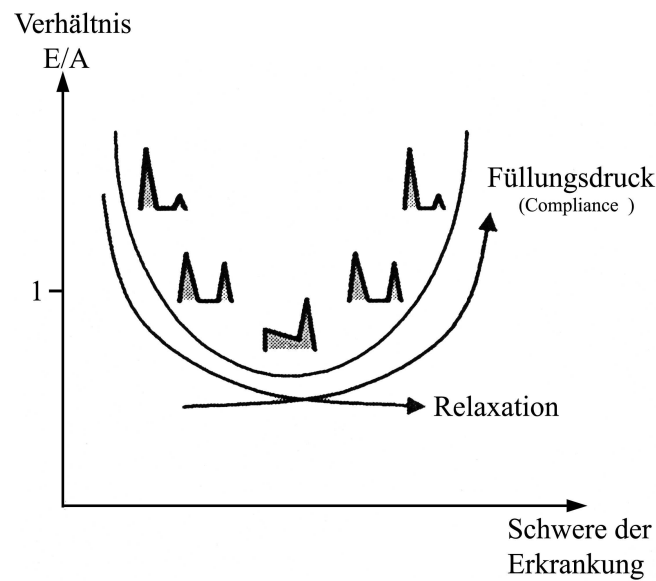


Abbildung 3: Schemata (nach Schwammenthal et al., 2000) des Verhältnisses E/A bei zunehmender diastolischer Funktionsstörung. Zwei entgegengesetzte Effekte wirken sich auf das Verhältnis E/A aus: die beeinträchtigte Relaxation und der zunehmende Füllungsdruck.

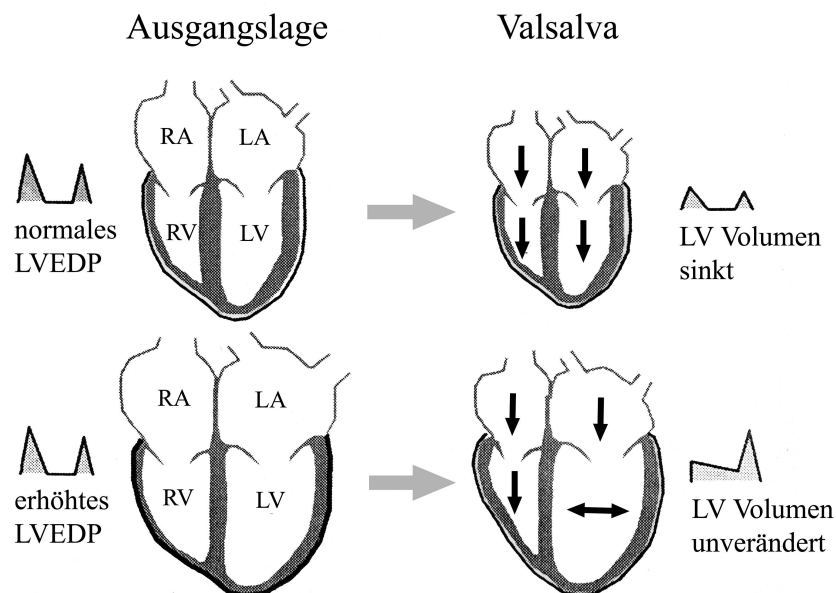


Abbildung 4: Effekt des Valsalva-Manövers auf das links- und rechtsventrikuläre Volumen und auf das Mitral Dopplerprofil bei Personen mit normalem (oben) und erhöhtem LVEDP-Wert (unten): rechtes Atrium (RA), linkes Atrium (LA), rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) (nach Schwammenthal et al., 2000).

Tabelle 1: Echokardiographische Parameter, Messtechnik und Normwerte.

Parameter	Definition	Messtechnik	Normal < 50 J.	Normal > 50 J.
<u>LV-Füllung:</u>				
E (cm/s)	Frühdiaastolische max. Geschw.	PW-Doppler apikal (Messzelle am Koaptati- onspunkt der Mitralsegel)	72 ± 14	62 ± 14
A (cm/s)	Spätdiaastolische max. Geschw.		40 ± 10	59 ± 14
E / A _{max}	Verhältnis E – A		1,9±0,6	1,1±0,3
A –Dauer (ms)	Dauer der spätdiaistol. Füllung			
DT (ms)	Dezelerationszeit der E-Welle	wie bei Tei Index Farb-M-Modus	179±20	210±36
IVRT (ms)	Isovolumetrische Relaxationszeit		76 ± 11	90 ± 14
V _P (cm/s)	Frühdiaastolische Propagations- geschwindigkeit			
			> 55	> 45
<u>LV-Globalfunktion:</u>				
Tei Index	Tei Index = (IVRT + IVCT) / ET (Performance Index)	PW-Doppler apikal (LV- Ejektion und Füllung)	0,3-0,6	0,3-0,7
<u>Pulmonalvenen:</u>				
S (cm/s)	Systolische max. Geschw.	PW-Doppler apikal mit Messzelle am Vorhof- dach – Abb. 5	48 ± 9	71 ± 9
D (cm/s)	Diastolische max. Geschw.		50 ± 10	38 ± 9
AR (cm/s)	Präsystolische Geschwindigkeit der atrialen Rückströmung		19 ± 4	23 ± 14
AR-Dauer (ms)	Dauer der atrialen Rückströmung		< A(ms)	< A(ms)
<u>TDI:</u>				
E' (cm/s)	Frühdiaastolische maximale Myo- kardgeschwindigkeit	TDI-PW apikal mit Mess- zelle auf dem Mitraring	≥ 10	≥ 8
MVG (s ⁻¹)	Geschwindigkeitsgradient	TDI-PW parasternal	< - 4,5	< - 4,5

Das pseudonormale Dopplerprofil kann durch ein Valsalva Manöver demaskiert werden. Durch Steigerung des intrathorakalen und intraabdominellen Drucks, der den venösen Rückstrom weitgehend aufhebt, nimmt bei herzgesunden Menschen sowohl die Geschwindigkeit der E- als auch der A- Welle ab. Mit zunehmendem

Füllungsdruck beginnen die beiden Ventrikel, um den freien Raum in der Perikardhöhle zu konkurrieren. Durch die Reduktion des rechtsventrikulären Volumens mittels Valsalva Manöver bekommt der linke Ventrikel mehr Raum. Dies verbessert die effektive Compliance des linken Ventrikels und senkt den LVEDP-Wert ab. Diese beiden Parameter bestimmen die Nachlast des linken Vorhofs, so dass die A-Welle bei Patienten mit stark erhöhtem Füllungsdruck proportional zur Höhe des LVEDP-Wertes unter Valsalva zunimmt (Hurrell et al., 1997, Wijbenga et al., 1999).

Das Mitral Dopplerprofil ist abhängig vom Alter der Patienten, der Frequenz und den Lastbedingungen (Nishimura, 1997). Das hat zur Folge, dass in einigen Patientengruppen die diastolische Funktion nicht vollständig charakterisiert werden kann. Das betrifft vor allem Patienten mit Klappenfehlern, Vorhofflimmern oder einer Fusion von E- und A-Welle unter Sinustachykardie (Yamamoto et al. 1997, Ommen et al., 2000).

Die Beurteilung des Dopplerprofils der Pulmonalvene ist ein integraler Bestandteil der echokardiographischen Untersuchung der linksventrikulären diastolischen Funktion geworden. Das Dopplerprofil wird bestimmt durch die Druckdifferenz zwischen der dargestellten Pulmonalvene und dem linken Atrium. Das normale Geschwindigkeitsprofil der Pulmonalvene besteht aus einem systolischen und diastolischen Fluss (PV_S , PV_D) in Richtung des linken Vorhofs und einem Rückfluss während der atrialen Systole (PV_R). Die Limitation dieser Messung besteht darin, dass es sich transthorakal in 10-30% der Fälle kein adäquates Signal erzielen lässt (Rihal et al, 1994).

Tabelle 2: Schematische Darstellung der diastolischen Dysfunktionsstadien

Parameter	Normal	Relaxationsstörung mit normalem LA-Druck	Relaxationsstörung und erhöhte LA-Drücke (Pseudonormal)	Hochgradige diastolische Dysfunktion mit Compliance-Störung (restriktives Profil)
<u>LV-Füllung:</u>				
E / A	1,1 – 1,9	< 0,8	1 – 1,6	≥ 2
DT (ms)	160-220	≥ 250	120 – 150	< 120
IVRT (ms)	70-100	≥ 100	< 100	< 70
V_P (cm/s)	> 55	45-55		< 40
<u>LV-Globalfunktion:</u>				
Tei Index	0,3-0,6	0,3 – 0,7	0,5 – 0,8	> 1
<u>Pulmonalvenen:</u>				
S / D	≥ 1	>>1	≥ 1	< 1
AR (cm/s)	< 20	< 30	> 30	> 30
AR-Dauer (ms)	< A (ms)	> A (ms)		
<u>TDI:</u>				
E' (cm/s)	≥ 10	< 10	< 8	< 6
MVG (s⁻¹)	< -4,5	> -4,5	> -3,5	

Diese Einteilung ist allerdings nur als theoretisches “Lernmodell” gedacht, denn die komplexen hämodynamischen Konstellationen, die sich bei jedem Patienten individuell ergeben, können davon verständlicherweise nicht immer abgebildet werden. Zusätzlich wurde von anderen Autoren (Khoury et al., 2004) die Reversibilität des restriktiven Profils unter Valsalva Pressversuch in der Einteilung der Stadien der diastolischen LV Dysfunktion mitberücksichtigt (Abb. 5).

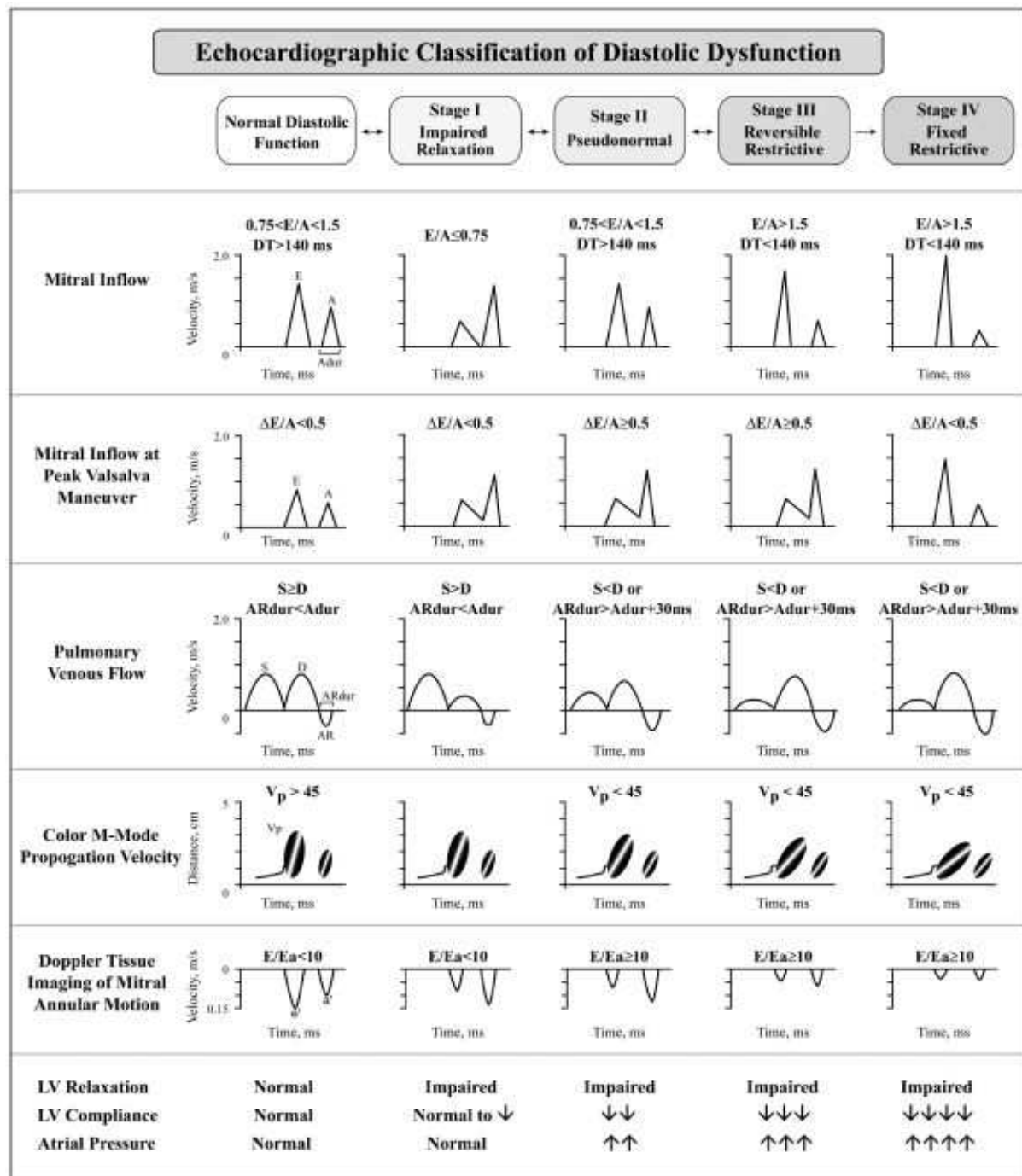


Abbildung 5: Progression und Einteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion nach echokardiographischen Kriterien (nach Khouri et al., 2004).

1.2.3. Myokarddopplerechokardiographie (MDE)

Erstmalig verwendeten Yoshida et al. 1961 die Dopplersonographie zur Erfassung der Herzbewegung. Ein Durchbruch erfolgte jedoch erst als Liv Hatle 1979 nachwies, dass mittels Dopplerechokardiographie hämodynamische Messungen genauestens durchgeführt werden können, die eine nicht invasive Diagnostik der stenotischen Herzklappenvitien ermöglichen. Die erste Beurteilung der regionalen Myokardfunktion mittels gepulstem Doppler wurde 1989 von Isaaz et al vorgestellt. Die 1992 von McDicken and Sutherland eingeführte farbkodierte Myokarddopplerechokardiographie basiert auf eine spezielle Einstellung der herkömmlichen Dopplersysteme, wodurch die Herzwandbewegungen als Signale mit hoher Amplitude und niedriger Geschwindigkeit im Vergleich zu Blutströmungen aufgenommen werden. MDE misst den Medianwert des Geschwindigkeitsspektrums der Herzwände mit sowohl hoher zeitlicher – über 150 Bilder in der Sekunde – als auch hoher räumlicher Auflösung in axialer Richtung und kann Daten sowohl im M-Modus als auch im 2D-Bild darstellen.

1.2.3.1. Myokardgeschwindigkeitsprofil: „Tissue Velocity Imaging“

Ein typisches Geschwindigkeitsprofil eines basal gelegenen Myokardsegmentes ist in Abb. 6 gezeigt. Ausgehend von der in der Tabelle 3 dargestellte 16-Segmenteinteilung des linken Ventrikels (Cerqueira et al., 2002), werden die höchsten absoluten Geschwindigkeiten basal gemessen. Die Geschwindigkeitsprofile fallen dabei ab je weiter apikal gemessen wird. Diese Geschwindigkeiten variieren in den verschiedenen Wänden des linken Ventrikels sehr stark. Das Septum und die

inferiore Wand zeigen nur einen systolischen Spitzenausschlag während der Ejektion auf während die lateralen und anterioren Wände zunächst eine frühe und wenig später eine zweite Spitze zeigen. Zudem sind longitudinale Geschwindigkeiten, die im rechten Ventrikel aufgenommen wurden, höher als solche aus vergleichbaren Segmenten des linken Ventrikels. Aus parasternaler Anlotung aufgenommene radiale Geschwindigkeiten weisen zusätzlich einen transmuralen Geschwindigkeitsgradienten auf, wobei die höchsten Geschwindigkeiten endokardnah und niedrigere im äußeren epikardialen Teil des Segmentes gemessen werden (Fleming et al., 1994).

Tabelle 3. Systematik der LV Segmente bei MDE

Segment	Anatomische Lokalisation	Echokardiographische Anlotungen	Erfasste Richtung der Myokardbewegung
1	Anteroseptal basal	Parasternale lang Achse Apikaler 3-Kammerblick	keine (schlechtes MDE Signal) longitudinal
2	Anterior basal	Apikaler 2-Kammerblick	longitudinal
3	Lateral basal	Apikaler 4-Kammerblick	longitudinal
4	Posterior basal	Parasternale lange/kurze Achse	radial
5	Inferior basal	Apikaler 2-Kammerblick	longitudinal
6	Septal basal	Apikaler 4-Kammerblick	longitudinal
7	Anteroseptal Mitte	Parasternale lang Achse Apikaler 3-Kammerblick	keine (schlechtes MDE Signal) longitudinal
8	Anterior Mitte	Apikaler 2-Kammerblick	longitudinal
9	Lateral Mitte	Apikaler 4-Kammerblick Parasternale kurze Achse	longitudinal zirkumferential
10	Posterior Mitte	Parasternale lange/kurze Achse	radial
11	Inferior Mitte	Apikaler 2-Kammerblick Parasternale kurze Achse	longitudinal zirkumferential
12	Septal Mitte	Apikaler 4-Kammerblick	longitudinal
13	Septal apikal	Apikaler 4-Kammerblick	longitudinal
14	Anterior apikal	Apikaler 2-Kammerblick	longitudinal
15	Lateral apikal	Apikaler 4-Kammerblick	longitudinal
16	Inferior apikal	Apikaler 2-Kammerblick	longitudinal

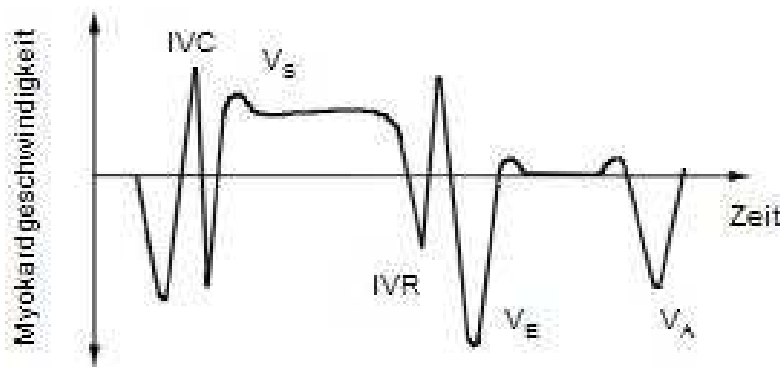


Abbildung 6: Geschwindigkeitsprofil gemessen mittels Myokarddopplerechokardiographie (MDE) im basalen Septum aus 4-Kammer-Blick. Bei einer Kontraktion des normalen Herzen ist die Herzspitze relativ fixiert und die Herzbasis bewegt sich in der ventrikulären Systole in Richtung Apex und somit auf den Schallkopf zu (V_S). In der frühen Diastole (V_E) und der atrialen Systole (V_A) bewegt sie sich wieder entgegengesetzt. Der Systole voraus geht die Phase der isovolumetrischen Kontraktion (IVC) mit überwiegend positiver Geschwindigkeit, während in der Phase isovolumetrischer Relaxation (IVR) prädiastolisch die Bewegung vom Schallkopf weg überwiegt und somit negative Geschwindigkeiten gemessen werden.

Allerdings wird die Messung regionaler Myokardgeschwindigkeiten von mehreren Faktoren beeinflusst. Dabei kann keine Unterscheidung getroffen werden, ob sich ein Segment aktiv kontrahiert oder durch ein angrenzendes Segment lediglich passiv mitbewegt wird, da nur die Bewegung des Myokards und nicht die regionale Deformierung abgebildet wird. Außerdem werden die gemessenen Geschwindigkeitsprofile durch die globale Herzbewegung, die Herzrotation und nicht zuletzt durch die Anlotposition des Schallkopfes beeinflusst. Das hat zur Folge, dass untersuchte Segmente nicht nur durch regionale Kontraktion und Relaxation beeinflusst werden, sondern auch durch passive Translation (Miyatake et al, 1995).

1.2.3.2. Myokardbewegung: „Displacement Imaging“

Die regionale Bewegung in die Ultraschallrichtung kann durch die Integrierung der

lokal gemessenen Geschwindigkeiten über die Zeit berechnet werden:

$D = \int_{t_0}^t v(t) dt$, wo D = Displacement (axiale Gewebsexkursion), v ist die lokale Myokardgeschwindigkeit, t_0 der Referenzzeitpunkt, t der gegenwärtige Zeitpunkt und dt ist ein unendlich kleines Zeitintervall.

1.2.3.3. Myokardgeschwindigkeitsgradienten

Im normalen Herz bewegt sich das Endokard, bedingt durch die Zunahme der Wanddicke, schneller als das Epikard. Von der Parallelbewegung des Herzens ist die Messung des transmyokardialen (endo-epi) Geschwindigkeitsgradienten („myocardial velocity gradient“, MVG) unabhängig. MVG ist definiert als die Differenz der Myokardgeschwindigkeiten zwischen dem Endokard (V_{end}) und dem Epikard (V_{epi}) geteilt durch die Wanddicke des Myokards (L): $MVG = (V_{\text{end}} - V_{\text{epi}}) / L$.

Die einzelnen Geschwindigkeiten des Endokards (v_{end}) und des Epikards (v_{epi}) lassen sich mit folgenden Formeln errechnen:

$$v_{\text{end}} = V_{\text{end}} \cos \theta_1 + V_h \cos \varphi_1 ; \quad v_{\text{epi}} = V_{\text{epi}} \cos \theta_2 + V_h \cos \varphi_2 , \text{ wo:}$$

θ_1, θ_2 = Dopplereinfallwinkel auf die Wandbewegung

φ_1, φ_2 = Dopplereinfallwinkel auf die Parallelbewegung des Herzens

V_h = Parallelbewegungsgeschwindigkeit des Herzens

Wenn der Dopplereinfallwinkel über das ganze Myokard gleich ist, kann die Parallelbewegung des Herzens (V_h) gestrichen werden. $MVG = (V_{\text{end}} - V_{\text{epi}}) / L \cos \theta$. Diese theoretische Annahme wurde in Studien von Uematsu et al. (1995, 1997) bestätigt.

1.2.3.4. Myokarddeformation: „Strain Rate Imaging“

Um den Einfluss von passiver Bewegung auf die Quantifizierung der Myokardfunktion zu minimieren, wurde die technische Fortentwicklung des Myokarddopplers vorangetrieben und eine Methode zur echokardiographischen Darstellung der regionalen Deformierung eines Herzsegmentes während eines Herzzyklus entwickelt. Diese als Strain Rate Imaging (SRI) bezeichnete Technik beruht auf Bearbeitung regionaler Geschwindigkeitsdaten und wurde 1998 von Heimdal beschrieben. SRI ermöglicht die Darstellung von Strain und Strain Rate eines Myokardsegmentes unbeeinflusst von benachbarten Segmenten sowie Rotations- und Translationsbewegung des Herzens.

„Strain“ ist physikalisch definiert als Deformierung eines Objektes, das zu seiner Ausgangsgestalt zurückkehrt, d.h. eine Längenänderung bezogen auf die Ausgangslänge. Bei einem eindimensionalen Objekt ist die einzig mögliche Veränderung eine Verlängerung oder Verkürzung. Strain (ϵ) berechnet sich als:

$\epsilon = \Delta L / L_0$, wo ΔL die Längenänderung ($L - L_0$) und L_0 die Anfangslänge sind. Da es sich um eine Veränderung relativ zur Ausgangslänge handelt, ist ϵ eine dimensionslose Qualität, welche in Prozent ausgedrückt werden kann. Ein positiver Strain ist definiert als Gewebeausdehnung, während ein negativer Wert für eine Verkürzung steht. Da die Länge des Gewebes nicht nur zu Beginn und Ende der Deformierungsbewegung bekannt ist, sondern auch während des Verformungsprozesses, kann Strain für einen beliebigen Zeitpunkt berechnet werden:

$\epsilon(t) = (L_t - L_{t0}) / L_{t0}$, wo L_t ist die Länge zum Zeitpunkt (t) und L_{t0} die ursprüngliche Länge. Dabei wird die augenblickliche Verformung relativ zur Ausgangslänge in Verbindung gesetzt. Dies wird als Lagrangian Strain bezeichnet.

Die Strain Rate (SR, ϵ') hingegen beschreibt die Geschwindigkeit, mit welcher die Verformungsbewegung im Myokard auftritt. Somit handelt es sich um die zeitliche Ableitung und skizziert die zeitliche Veränderung des Strain. Die Einheit der SR ist s^{-1} , entsprechend folgender Gleichung:

$SR = (V_{p1} - V_{p2}) / d_{p1,p2}$, wo V_{p1} und V_{p2} sind Geschwindigkeitsmessungen an zwei Punkten im Myokard und $d_{p1,p2}$ der Abstand zwischen diesen. Moderne Ultraschallgeräte extrahieren aus den Geschwindigkeitsdatensätzen die SR-Profile entsprechend Abb. 7:

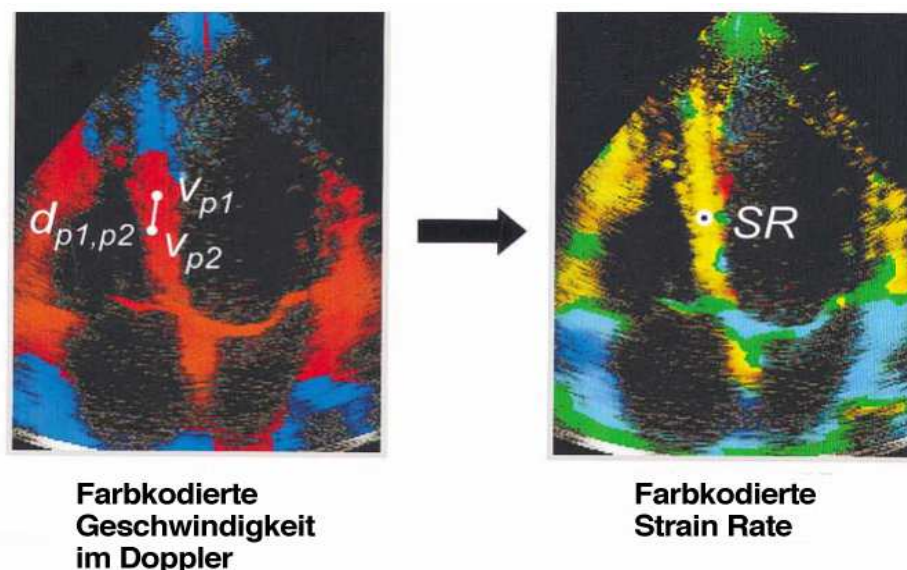


Abbildung 7: Geschwindigkeitsmessung in einem Septum im Myokard anhand von Farbdopplerbildern (*links*); farbkodiert dargestellte SR, basierend auf Geschwindigkeitsdaten (*rechts*) (Abbildung nach Voigt et al., 2000)

Das SR-Profil einer Aufnahme in der longitudinalen Achse weist, im Gegensatz zum Geschwindigkeitsprofil, systolisch negative Werte auf (Abb. 8: graue Fläche). In der frühen sowie späten Diastole (E bzw. A) werden infolge einer Gewebsrelaxation überwiegend positive Strain Rate-Werte gemessen, während sich diese in der Diastasis im Nullbereich bewegen. Bei einer Kontraktion eines Segmentes in der ra-

dialen Achse, nimmt SR definitionsgemäß positive Werte an, wird es gedehnt und somit dünner, so wird der Wert negativ. Diese Parameter beschreiben Strain-Werte, welche man auch durch Messung des myokardialen Geschwindigkeitsgradienten erhält (Fleming et al, 1994).

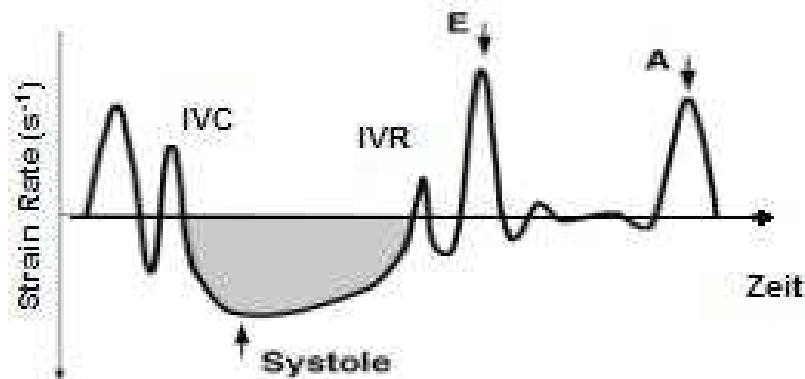


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Strain Rate-Profiles, aufgenommen in der longitudinalen Achse im 4-Kammerblick.

SRI kann diese Berechnungen online für jeden Punkt einer Aufnahme durchführen und die Ergebnisse in Echtzeit farbkodiert darstellen. Um Veränderungen in der SR und somit in einem Myokardsegment aufzudecken, stehen auf dem Farbdisplay die Farben „gelb“ bis „rot“ für zunehmend negativere Werte, und zyan bis blau für ansteigend positive Bereiche. Werte im Bereich von Null werden in Grün dargestellt. Dies erleichtert die visuelle Beurteilung von Segmenten oder Zeitintervallen mit normaler SR (dargestellt rot/blau), verminderter (gelb bis zyan) oder fehlender SR (grün).

Der mittels MDE/SRI berechnete Strain stellt die augenblickliche Längenänderung eines Myokardsegmentes dar (natürlicher Strain, ϵ_N) und errechnet sich als Integral der Strain Rate über den Herzzyklus:

$\epsilon_N = \int_{t_0}^t \mathbf{SR} \, dt$, wobei t_0 für den Referenzzeitpunkt steht, t der gegenwärtige Zeitpunkt ist und dt ein unendlich kleines Zeitintervall repräsentiert.

Bei einer Myokardkontraktion steigt der Strain-Wert an, kommt es zur Relaxation eines Segmentbereiches, so fällt der Wert ab. 2001 validisierten Urheim et al. In einer experimentellen Arbeit Deformierungsmessungen, die mittels Echokardiographie aufgezeichnet wurden, indem sie diese mit Messungen der Deformierung von Mikrokristallen verglichen. Dadurch konnten sie beweisen, dass in einem gegebenen Myokardsegment Strain weniger beeinflusst wird durch die Aktivität angrenzender Segmente als die Geschwindigkeitsprofile. Somit stellt Strain die tatsächlichen Veränderungen der Myokarddeformation dar.

1.2.3.5. Aktueller diagnostischer Stellenwert der MDE/SRI

MDE/SRI stellt ein quantitatives Verfahren zur monodimensionalen Beurteilung der lokalen Funktion des Myokards dar. SR und ϵ erwiesen sich als äußerst wertvoll bei der Beurteilung von akut ischämischem und auch chronisch infarziertem Myokard (Voigt et al., 2000, 2003), wo ihr Einsatz die Genauigkeit der Stressechokardiographie im Vergleich zur visuellen Betrachtung signifikant verbessern kann. SRI ist, wie Edvardsen et al. 2001 nachweisen konnten, Messungen der Spitzengeschwindigkeiten in dieser Hinsicht überlegen. Neben Ischämie, ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Beurteilung der regionalen und globalen Herzfunktion bei Kardiomyopathien. MDE/SRI wird generell eine Rolle bei der frühzeitigen Aufdeckung von pathologischen Veränderungen in der Myokardstruktur noch vor einer morphologischen Manifestation der Krankheit zugesprochen.

Für diastolische Funktion spielen V_E und SR_E die wichtigste Rolle als Relaxationsparameter.

Tabelle 4. Quantifizierung der Myokardfunktion durch MDE Messungen

Parameter	Zeitliche Registrierung: <i>(Systole / Diastole)</i>	Räumliche Registrierung: <i>(Segmente)</i>
<u>Myokardgeschwindigkeiten:</u> V_S (mm/s) V_E (mm/s) V_A (mm/s)	Spitzenwerte: systolisch frühdiastolisch spätdiastolisch	LV (4, 10, 9, 11, 6, 12, 13, 3, 9, 15, 2, 8, 14, 5, 11, 16) und die freie RV Wand (basal, Mitte, apikal)
<u>Myokardgeschwindigkeitsgradienten:</u> MVG_S (mm/s) MVG_E (mm/s) MVG_A (mm/s)	Spitzenwerte: systolisch frühdiastolisch spätdiastolisch	4, 10 (LV radial) 4, 10 (LV radial) 4, 10 (LV radial)
<u>Strain (ϵ):</u> ϵ_{syst} (%) ϵ (%)	Spitzenwerte: systolisch ganzer Herzzyklus	Wie die Spitzengeschwindigkeiten
<u>Strain rate (SR):</u> SR_{syst} (s^{-1}) SR_E (s^{-1}) SR_A (s^{-1})	Spitzenwerte: systolisch frühdiastolisch spätdiastolisch	Wie die Spitzengeschwindigkeiten
<u>Displacement (D):</u> D (mm)	Spitzenwerte: ganzer Herzzyklus	Wie die Spitzengeschwindigkeiten

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die praktizierte zeitliche und räumliche Erfassung verschiedener MDE Parameter.

2. Konzept und Ziele

Erstes Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit verschiedener echokardiographischer Parameter der diastolischen globalen LV Funktion vergleichsweise in klinisch repräsentativen Patientenkollektiven systematisch zu untersuchen. Aus praktischer Sicht sollten daraus nichtinvasive Quantifizierungsalgorithmen zur Einschätzung des Füllungsdrucks erarbeitet werden. Ferner sollte der diagnostische Stellenwert der Myokarddopplerechokardiographie für die Evaluierung der globalen diastolischen LV Funktion untersucht und ihre klinische Indikationsstellung verfeinert werden.

In Gegensatz zu der globalen diastolischen LV Funktion, deren Rolle in der Entwicklung der Herzinsuffizienz bekannt ist, ist die Bedeutung der lokalen Myokardrelaxationsstörung gegenwärtig nicht eindeutig geklärt. MDE bietet die beste Möglichkeit, die Myokardrelaxation mit sehr guter räumlicher und zeitlicher Auflösung zu erfassen, aber die Methode ist relativ neu und es liegt keine suffiziente Datenlage diesbezüglich vor. Deshalb war es unser Ziel, zunächst Normwerte für die MDE Parameter der regionalen Relaxation in verschiedenen Altersgruppen in Ruhe sowie unter Belastung zu ermitteln. Darüber hinaus wurde der zeitliche Ablauf und die Synchronizität der Relaxation bei gesunden Menschen untersucht. Da insbesondere Kinder eine gute Echobildqualität bieten, wurden schließlich die Anwendungsmöglichkeiten und der klinische Stellenwert der MDE unter körperlicher Belastung für die Aufdeckung regionaler Relaxationsstörungen in der pädiatrischen Kardiologie geprüft. Dafür wurden Patienten in Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom mit Koronareteiligung sowie Patienten mit stattgefundener Vorhofumkehroperation bei angeborener Transposition der großen Arterien untersucht.

3. Methoden und Studiendesign

3.1. Patienten

Eine Übersicht aller in dieser Arbeit abgehandelten Studien findet sich in der Tabelle 5. Alle klinischen Studien wurden prospektiv durchgeführt, nach ausführlicher Aufklärung der stationären oder ambulanten Patienten sowie der Familienangehörigen (im Falle der minderjährigen Teilnehmer) über das Studienvorhaben, die verwendeten Methoden und über eventuelle Risiken oder Nebenwirkungen, die allerdings bei diagnostischen Studien mittels einer nichtinvasiven Methode nicht zu erwarten sind. Die Patienten erklärten ihr Einverständnis zu Durchführung der Untersuchungen und ebenfalls zu Datenerhebung in anonymisierter Form.

3.2. Apparative Ausstattung

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einer Vivid Five™ Maschine (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen) transthorakal durchgeführt. Die Echobilder und die MDE Cineloops wurden digital zu einer Apple Macintosh G3 Workstation transferiert und auf magnetisch-optischen Disketten gespeichert.

3.3. Echokardiographische Messungen

3.3.1. Quantitative Analyse der globalen Ventrikelfunktion

Die globale systolische LV Funktion wurde durch die Ejektionsfraktion nach Teich-

holz quantifiziert. Für die Erfassung der diastolischen LV Funktion wurden Dopplermessungen des Mitraleinstroms und des Pulmonalvenenflusses sowie MDE Messungen der Mitralringgeschwindigkeiten und des frühdiastolischen MVG verwendet. Alle Messungen wurden offline mittels eingebauter Software EchoPac™ (Version 6.3.2, GE Vingmed Ultrasound) auf digital gespeicherten Bilder durchgeführt.

Aus parasternaler langer Achse wurden LV Messungen in M-Modus nach Empfehlungen der American Society of Echocardiography (Sahn et al., 1978) durchgeführt und die LV Masse mittels Penn Formel (Devereux et al., 1986) berechnet:

LV Masse (g) = $1,04 [(IVS_d + LV_d + PW_d)^3 - LV_d^3] - 13,6$; wo IVS_d und PW_d die enddiastolischen Myokarddicken des Septums bzw. der posterioren Wand und LV_d den enddiastolischen LV Diameter darstellen. LV EF wurde aus dem M-Modus Datensatz nach der auf dem Gerät implementierten Teichholz Formel berechnet.

Die Spitzengeschwindigkeit des Mitralflusses (E, A) und die Dezelerationszeit (DT) der frühen diastolischen Welle wurden am Ende des Expiriums im apikalen 4-Kammerblick mit gepulstem Doppler erfasst. Die Messzelle mit einem Durchmesser von 2 mm wurde an den Spitzen der Mitralklappensegel gemessen (Abb. 9).

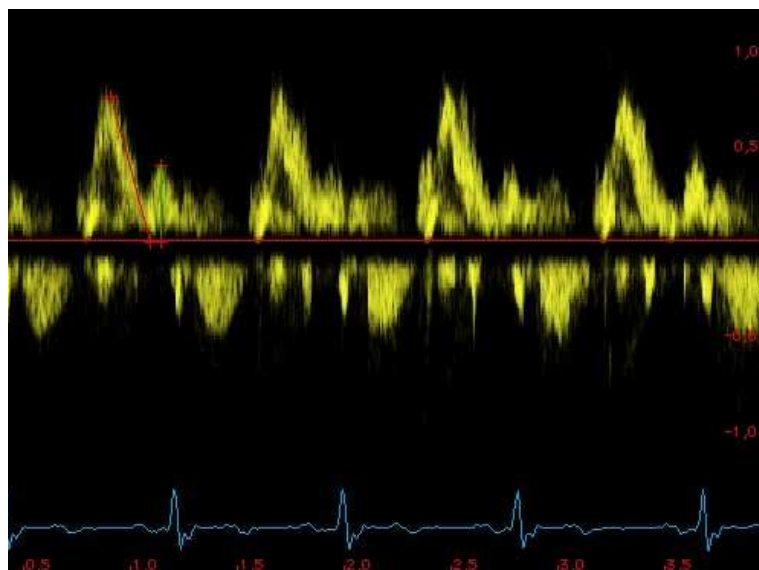


Abbildung 9: Messung von E, A und DT mittels PW-Doppler des Mitraleinstroms.

Die pulmonalvenösen Spitzenflussgeschwindigkeiten in der Systole (PV_S) und in der Diastole (PV_D) sowie die retrograde Geschwindigkeit während der atrialen Systole (PV_R) wurden ebenfalls vom apikalen 4-Kammerblick aus gemessen, wobei das Probevolumen etwa 1 cm in die rechte obere Lungenvene platziert wurde (Abb. 10).

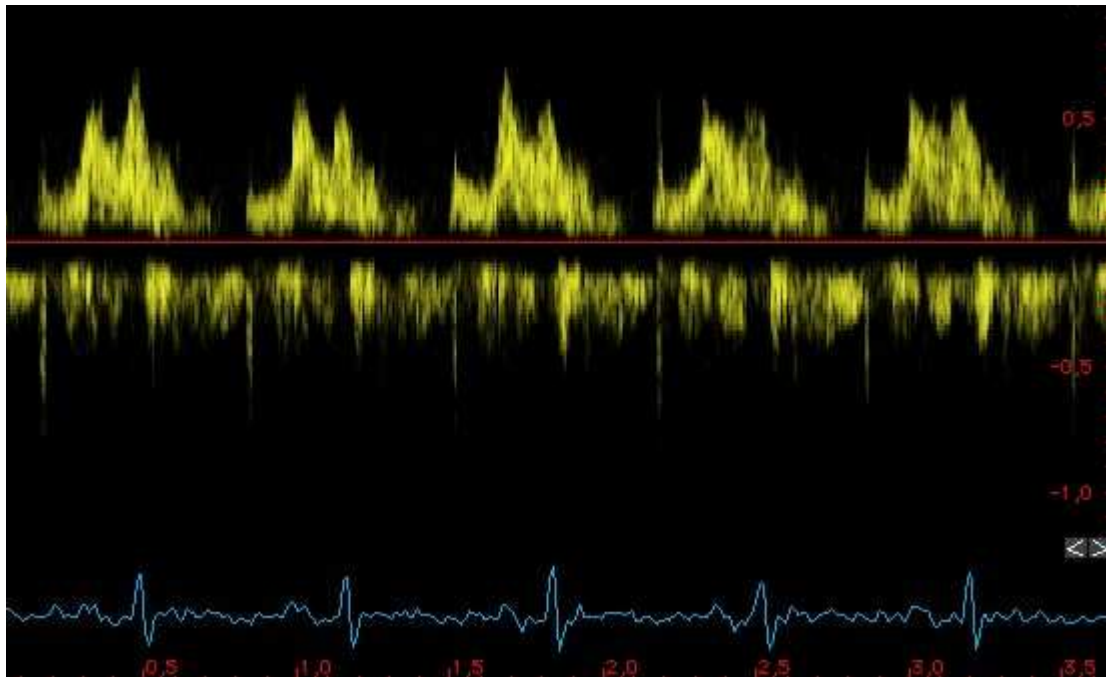


Abbildung 10: Dopplerprofil der rechten oberen Lungenvene aus apikalem 4-Kammerblick.

Die Differenz zwischen Dauer der Geschwindigkeitshistogramme von PV_R und A (ΔPV_R-A) wurde aus PW Doppler Aufzeichnungen durchgeführt bei gleicher Herzfrequenz (Fig. 11). Falls E und A teilweise überlappt waren, die Dauer der A Welle wurde ab ihrem erkennbaren Ursprung aus der E-Welle gemessen.

Alle Patienten führten ein maximales nicht-standardisiertes Valsalva Manöver durch. Auf Kommando pressten die Patienten maximal gegen die geschlossene Stimmritze. Am Ende der Belastungsphase wurden die transmitralen Doppler-Profile erfasst und die Spitzengeschwindigkeit in der frühen Diastole (E_V) und während der atrialen Kontraktion (A_V) gemessen. Die relativen Variationen von E und A sowie vom E/A-

Quotienten unter Valsalva Manöver wurden kalkuliert als: $\Delta E = 1 - E_V/E$, $\Delta A = 1 - A_V/A$ und $\Delta(E/A) = 1 - (E_V/A_V) / (E/A)$.

Die Propagationsgeschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung (V_P) wurde gemessen auf Farb-M-Modus Standbilder (Abb. 12). Dabei wurde die Messstrecke entlang des Bereiches gleicher Geschwindigkeit gelegt, nachdem die Nyquist-Grenze in der Regel auf 32 cm/s eingestellt wurde (Firstenberg et al., 2000). Alle M-Modus und PW-Doppler Messungen wurden als Durchschnitt binnen 5 Herzzyklen gemittelt.

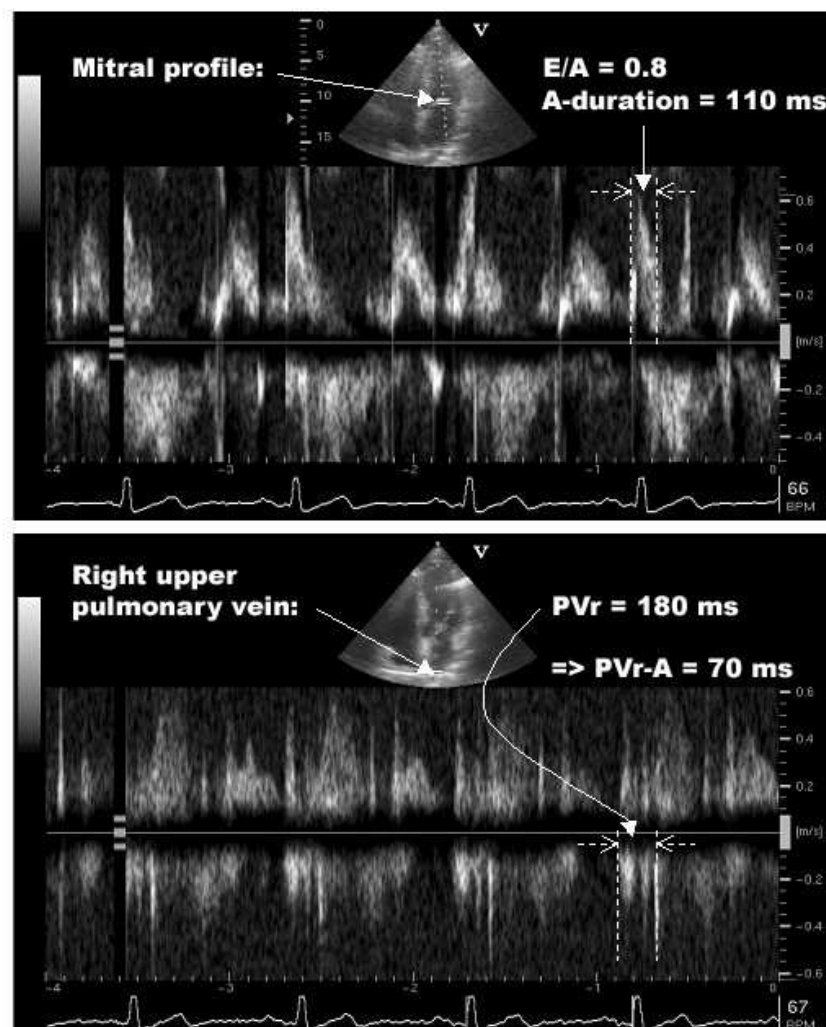


Abbildung 11: Messung der ΔPV_R-A aus apikalem 4-Kammerblick.

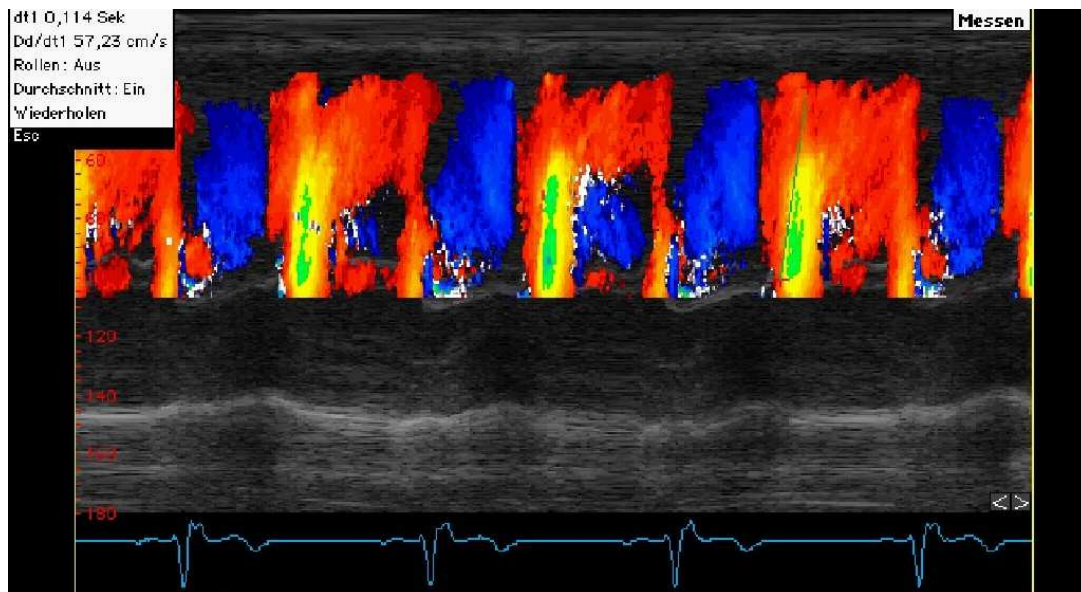


Abbildung 12: Messung der V_p (hier: 57,23 cm/s) aus apikalem 4-Kammerblick.

Jeweils 3 Herzzyklen im 4-Kammerblick sowie aus der parasternal langen Achse wurden im farbkodierten MDE – Mode aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme hielten die Patienten am Ende des Expiriums den Atem an. Der Geschwindigkeitsbereich wurde auf 0,16 cm/s und die Bildaufnahmerate auf 125-147 pro Sekunde eingestellt, für eine Pulsrepetitionsfrequenz von 1 kHz. Die beigestellte Forschungssoftware (Echopac 6.3.2) wurde für die Offline-Analyse der Doppler-Geschwindigkeit und des MVG verwendet. Die frühe (E') und die späte (A') longitudinalen Mitralringspitzen Geschwindigkeiten wurden aus dem apikalem Vierkammerblick mit einer 1,2 mm großen Messzelle gemessen, welche lateral (E'_{lat} , A'_{lat}) und septal (E'_{sep} , A'_{sep}) des Mitralringes positioniert wurde (Abb. 13). Auf die gleiche Art wurde die Spitzengeschwindigkeit des posterioren Mitralringes in der radialen Richtung (E'_{post} , A'_{post}) in der parasternalen langen Achse erfasst. Die Dezelerationszeit der frühen Mitralringgeschwindigkeit E' wurde für jeden Untersuchungsbereich berechnet (DT'_{lat} , DT'_{sep} , DT'_{post}).

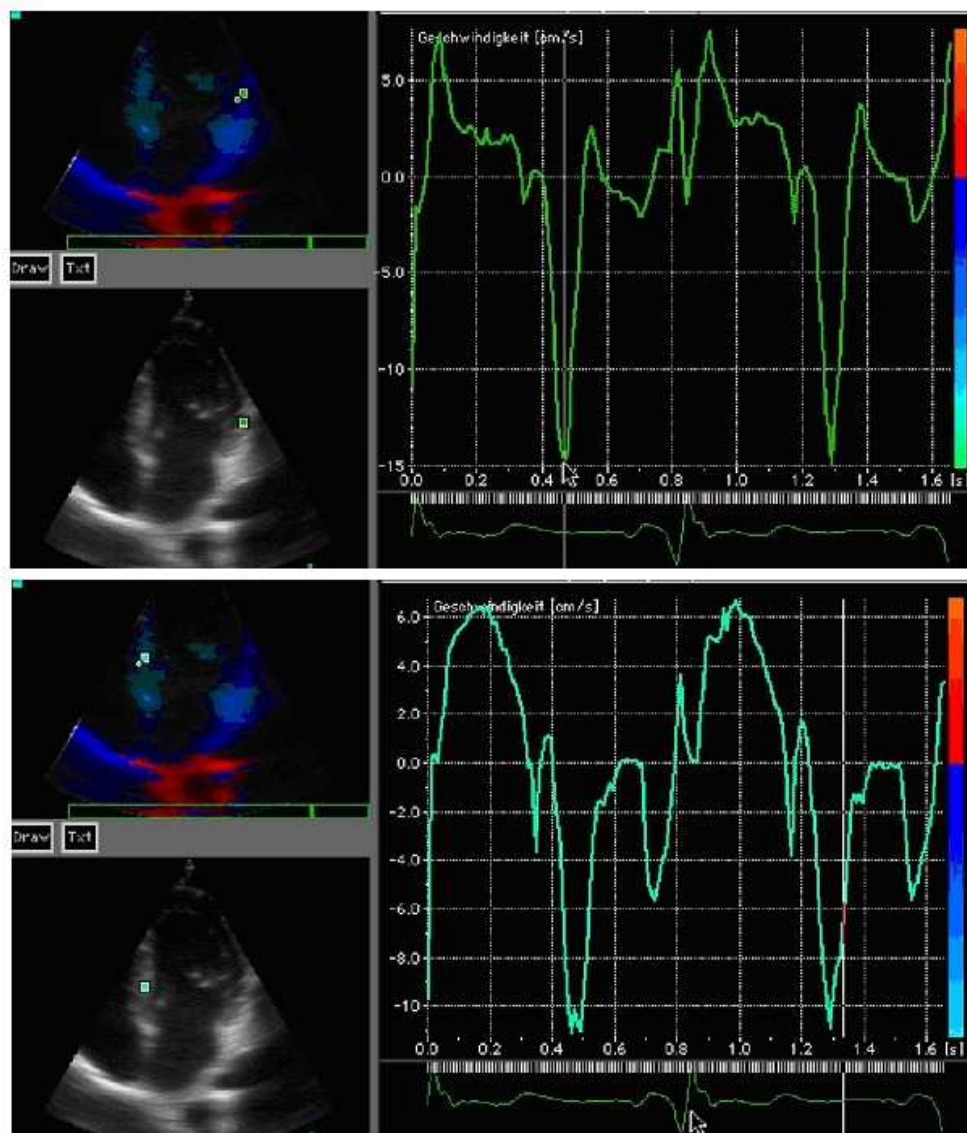


Abbildung 13: Messung der diastolischen Spitzengeschwindigkeit im MDE (oben: im lateralem Bereich $E'_{\text{lat}} = 15 \text{ cm/s}$, unten: im septalem Bereich $E'_{\text{sep}} = 12 \text{ cm/s}$).

In dieser Studie wurde ein neuer Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Entspannung eingeführt: die Spitzenrelaxationszeit (PRT = „peak relaxation time“). Dabei handelt es sich um den Zeitraum zwischen dem Schluss der Aortenklappe (AVC = „aortic valve closure“) und der frühen Mitralringspitzen Geschwindigkeit. Für die Erfassung muss sowohl der gepulste Mitral Doppler als auch MDE eingesetzt werden, wobei beide Aufnahmen bei gleicher Herzfrequenz durchgeführt werden

müssen, da die R-Zacke des Elektrokardiogramms als Marke verwendet wird: $PRT = (R \text{ zu Spitze } E') - (R \text{ zu AVC})$.

Alternativ kann PRT allein aus der MDE Aufzeichnung gemessen werden (Jamal et al., 2001), da die durch Aortenklappenschließung induzierte Flussumkehr aus dem Ausstromtrakt präzise auf dem MDE Geschwindigkeitsprofil des proximalen Septums als zusätzliche Zacke unmittelbar nach der systolischen Welle zu erkennen ist (Abb. 14). PRT wurde in der parasternalen langen Achse auf Höhe der basalen Hinterwand (PRT_{post}) des linken Ventrikels und im 4-Kammerblick auf Höhe der lateral basalen Wand (PRT_{lat}) gemessen.

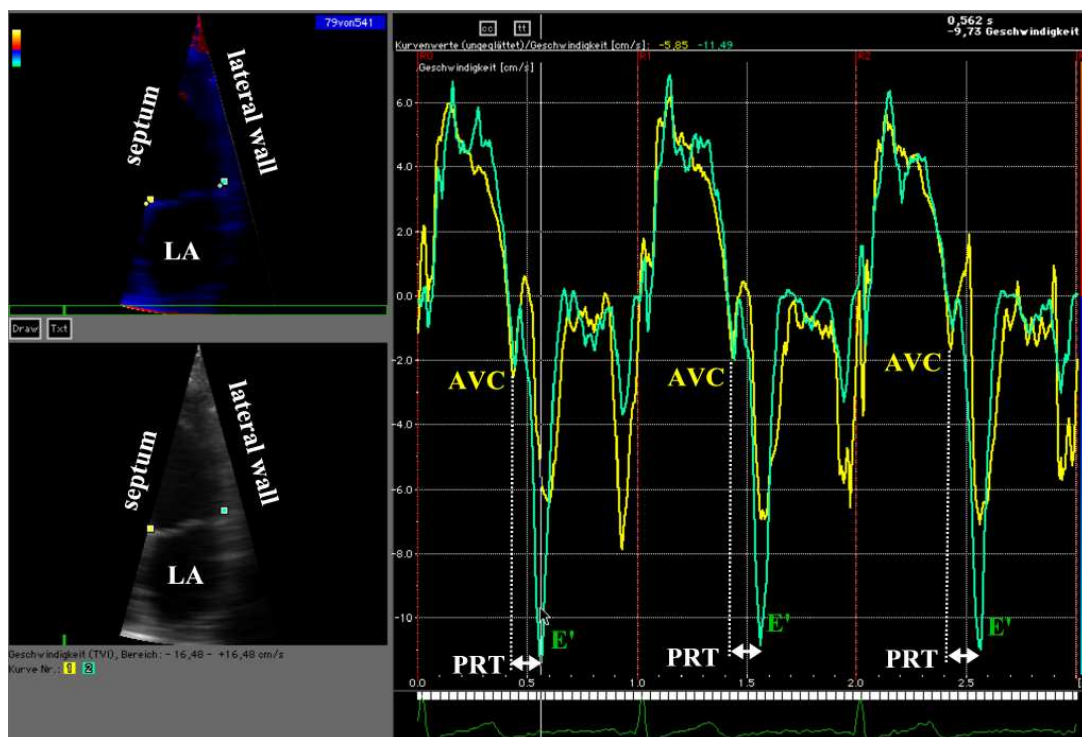


Abbildung 14: Messung von PRT_{lat} zwischen AVC und E'_{lat} (grün: im lateralem Bereich Messung von E'_{lat} , gelb: im septalem Bereich Erfassung von AVC = Aortenklappenschluss).

Der mittlere Geschwindigkeitsgradient des Myokards (MVG) in der frühen Diastole wurde im anatomischen M-Modus des MDE von der parasternal langen Achsenan-

sicht gemessen (Shimizu et al., 1998). Der Zeitpunkt der frühen Diastole wurde dem Zeitpunkt der Spitze der E'_{post} im MDE B-Bild gleichgesetzt. Die Endokard- und Epikardgrenzen wurden manuell in einer schwarz/weiß M-Modusabbildung bestimmt. Die Messung wurde am Punkt der höchsten Geschwindigkeit im Bereich des Endokards begonnen und bis zur Epikardgrenze durchgeführt (Abb. 15). Insgesamt wurden alle MDE Messungen über drei Herzzyklen gelegt.

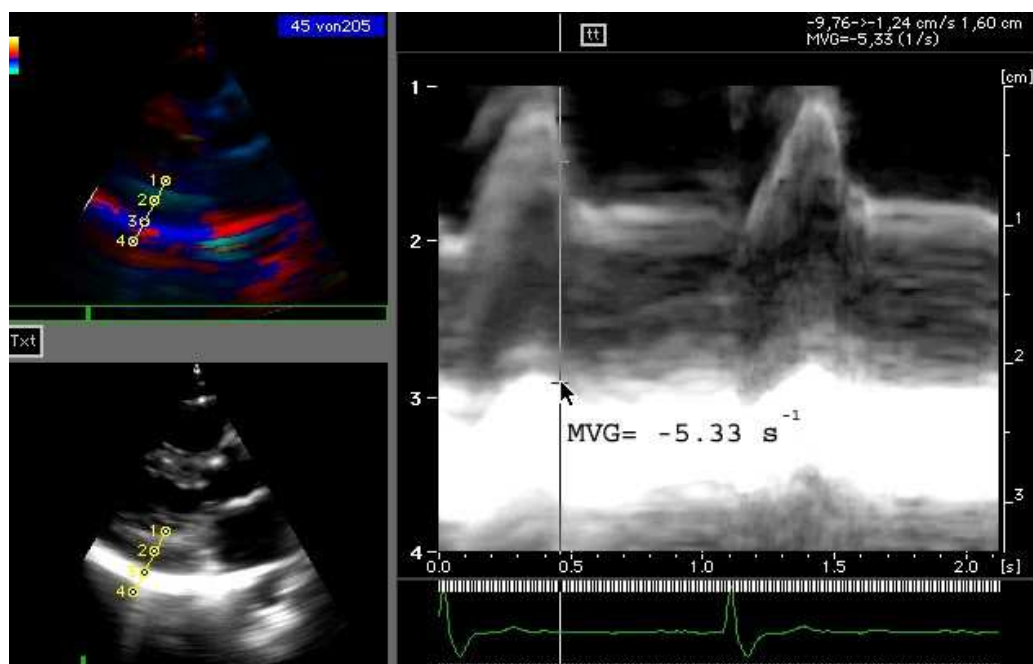


Abbildung 15: MVG-Messung mittels M-Modus MDE im Bereich der posterioren basalen Wand des linken Ventrikels.

3.3.2. Quantitative Analyse der regionalen Myokardfunktion

Im Anschluss an der konventionellen Echokardiographie wurden farbkodierte MDE Aufnahmen von jeweils 3 Herzzyklen in der parasternal langen und kurzen Herzachse sowie im apikalen 2- und 4-Kammerblick aufgenommen. Dabei wurde, entsprechend dem 16-Segmentmodell der American Society of Echocardiography, der linke

Ventrikel in standardisierter Reihenfolge registriert (parasternal lange bzw. kurze Achse, Ventrikelseptum, laterale, anteriore und inferiore Wand) und zuletzt die freie Wand des rechten Ventrikels gespeichert. Um eine möglichst hohe Auflösung von 170-199 Farbdopplerbildern in der Sekunde zu erzielen, wurde der engstmögliche Aufnahmesektor ($15-25^\circ$) eingestellt. Dabei erfolgte eine Anpassung der Nyquist-Grenze bei jeder Aufnahme entsprechend dem aktuellen Geschwindigkeitsbereich. Deshalb konnte in der longitudinalen Richtung nur eine einzige Wand auf einer Aufnahme erfasst werden. Wichtig war auch die Aufzeichnung der Wände bei möglichst gleichbleibender Herzfrequenz.

Alle digital gespeicherten Daten wurden off-line mittels des Programms System 5 TVI Version 6.0, GE Vingmed analysiert, welches es ermöglicht Strain Rate aus Geschwindigkeitsdatensätzen zu generieren. Als Distanz, über die der Geschwindigkeitsgradient errechnet wurde, wurden 10 mm in apikalen Anlotungen und 6 mm in der radialen Richtung herangezogen. Jede Wand des linken Ventrikels (septal, lateral, anterior, inferior) sowie die freie Wand des rechten Ventrikels wurde in 3 myokardiale Segmente – basal, Segmentmitte und apikal – unterteilt (Kowalski et al., 2001). Die longitudinale Myokardfunktion konnte somit in 12 linksventrikulären und 3 rechtsventrikulären Segmenten analysiert werden. Die radiale Funktion des linken Ventrikels hingegen wurde in einem Segment (posterior basal) untersucht. In der langen Achse wurde in der zu analysierenden Wand mittels der Programmfunktion „Curved M-Mode“ eine Linie gezogen und manuell jeweils 4 Messpunkte gesetzt (Abb. 16). Hieraus ergab sich die beschriebene 3-Segment Unterteilung. In der kurzen Herzachse hingegen war lediglich das Setzen eines Messpunktes erforderlich. Allerdings bedingen Kontraktion und Relaxation des Myokards während des Herz-

zyklus Positionsveränderungen der ventrikulären Segmente und somit muss diese Bewegung nachverfolgt werden.



Abbildung 16: Funktion „Curved M-Mode“ des Programms System 5 TVI Version 6.0 (Beispiel):

Unterteilung des interventrikulären Septums nach dem 3-Segmentmodell durch Setzen von 4 Messpunkten (basal,

Dafür wurden die Myokardbewegungen visuell analysiert und die Messpunkte den räumlichen Veränderungen entsprechend manuell nachgeführt. Durch dieses sogenannte „tagging“ wurde sichergestellt, dass die extrahierten Geschwindigkeitsdaten und die daraus abgeleiteten Parameter während des gesamten Herzzyklus aus gleichbleibenden Segmenten generiert wurden. Hieraus ergaben sich die gemittelten Geschwindigkeitskurven der jeweiligen Segmente, die gemittelten Kurven für die Strain Rate sowie aus deren Integration über die Zeit konnten die ebenfalls gemittelten Strain Kurven gewonnen und abgespeichert werden. Für jeden Parameter wurden in der langen Achse 3 Kurven entsprechend der Segmentanzahl sowie in der kurzen Achse lediglich eine Kurve berechnet.

Der nächste Schritt war es sowohl Öffnung als auch Schluss von Aorten- und Mitralklappe abzuspeichern. Zur Definition von Öffnung bzw. Schluss der Mitralklappe wurde die Ultraschallaufnahme des Herzzyklus an einer Stelle mit guter Darstellung der Herzklappe eingefroren und eine Messlinie durch die Klappe gezogen. Die Klappe wurde daraufhin im anatomischen M-Modus dargestellt und die

Messposition konnte visuell auf ihre Stimmigkeit überprüft werden. Die im M-Modus dargestellte und markierte Klappenöffnung bzw. Klappenschluss konnte, für eine weitere Verwendung im Programm Speqle abgespeichert werden. (Abb. 17). Wenn keine adequate M-Modus Bilder erhältlich waren, wurden zusätzlich Öffnungs- und Schlussartefakte der Klappen im Farb-M-Modus bzw. anatomischen M-Modus sowie deren Artefakte in der Geschwindigkeitskurve verwendet (Jamal et al., 2001, Voigt et al., 2000).

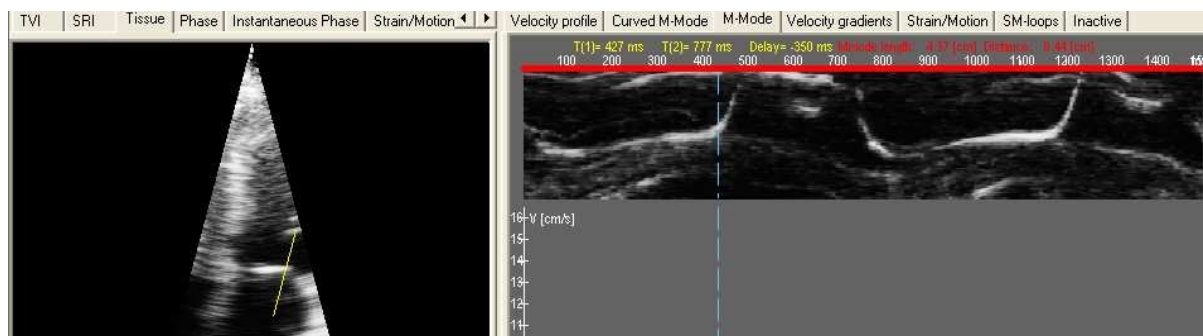


Abbildung 17: Funktion „Anatomic M-Mode“ des Programms System 5 TVI Version 6.0 (Beispiel): *linkes Bild:* Aufnahme eines Septums mit Mitralklappe und hineingelegter M-Modus Linie; *rechtes Bild:* daraus resultierendes M-Modus Bild mit Markierung der Mitralklappenöffnung

Die weitere Datenbearbeitung erfolgte mittels der speziellen Forschungssoftware Speqle (**S**oftware **P**ackage for **E**chocardiographic **Q**uantification **L**euven; TVI/SRI Speqle v. 3.75, K.U. Leuven, Belgien), basierend auf dem Programm Matlab (Version 6.1.0.450, MathWorks Inc, Natick, MA, USA), in welches die bearbeiteten Daten importiert wurden. Das Programm wurde verwendet, um die erhaltenen Herzzyklen frequenzkorrigiert über die Zeit zu mitteln sowie zur Bearbeitung der Geschwindigkeits- und Strain Rate-Daten jedes Wandsegmentes. Unterschiede in der Herzzykluslänge zwischen den verschiedenen Aufnahmen eines untersuchten Patienten wurden vom Programm automatisch ermittelt und lediglich Abweichungen von unter

5 % akzeptiert. Diese Unterschiede ergaben sich durch den Aufnahmemodus, wobei jede ventrikuläre Wand einzeln nacheinander registriert wurde.

Das Programm extrahierte die Strain Rate aus den registrierten Geschwindigkeitsprofilen. Myokardbewegung sowie der natürliche Strain ergaben sich wiederum aus dem Integral der Strain Rate. Im Programm *Speqle* wurden die mechanischen Ereignisse des Herzzyklus manuell definiert: Herzzykluslänge, Öffnung und Schluss von Aorten- bzw. Mitralklappe, isovolumetrische Kontraktion und Relaxation, mechanische Systole sowie frühe und späte Diastole (Abb. 18).

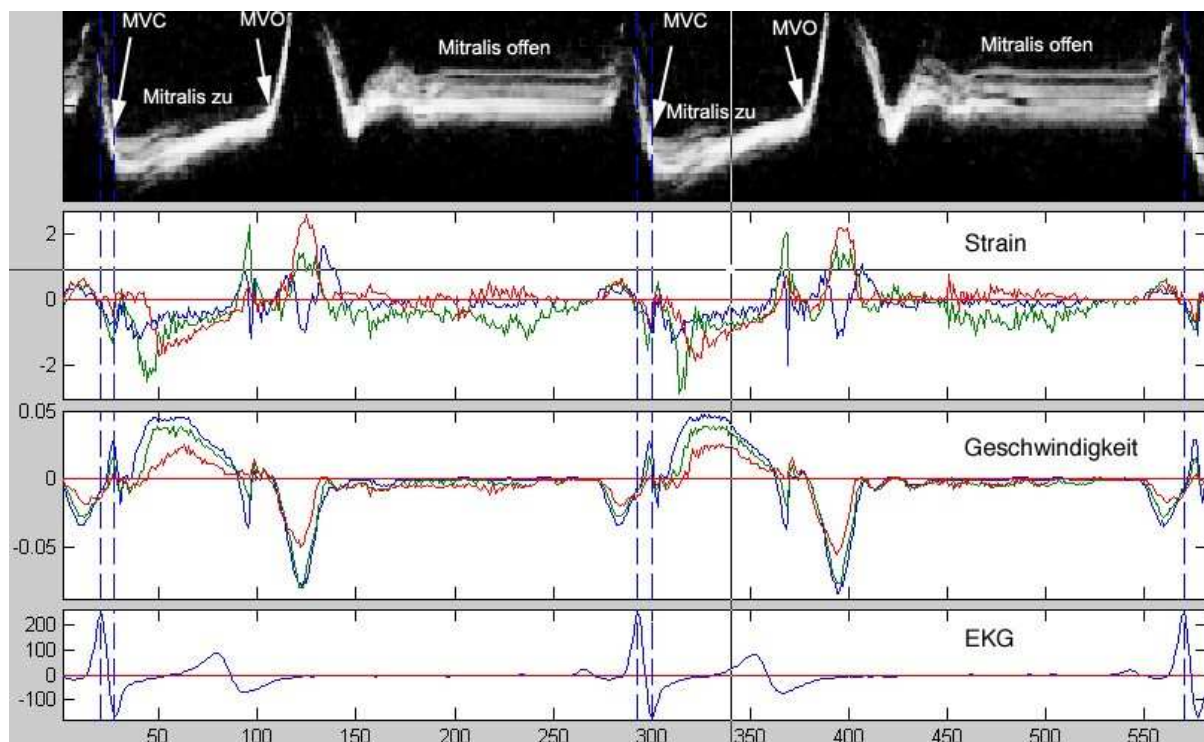


Abbildung 18: Temporale Lösung des Herzzyklus mittels Speqle v. 3.75: M-Modus Darstellung mit Mitralklappenöffnung (MVO) und –schluss (MVC) der Strainkurve (oben), der Geschwindigkeitskurve (Mitte) und des EKG (unten) aus dem basalen (blau), mittleren (rot) bzw. apikalen Segment (grün) des Septums.

Die Analysefunktion des Programms *Speqle* ermöglichte es nun, dass die über 3 konsekutive Herzzyklen gemittelten und für die Herzfrequenz korrigierten Kurven für

Geschwindigkeit, Strain, Strain Rate und Myokardbewegung graphisch dargestellt werden. Die gemittelten Herzzyklen stellen sich, unterteilt durch vertikale Linien, entsprechend des mechanischen Kontraktionsablaufes dar: IVC, Ejektion, IVR, E, A (Abb. 19). Die Ergebnisse der Analyse wurden von einem erfahrenen Untersucher überprüft. Die endgültigen Ergebnisse konnten im Anschluss in eine anwenderbasierte Datenbank importiert werden (Microsoft Access, Version 9.0.2812, Microsoft Inc., Redmond, USA). Dadurch war es möglich, Mittelwerte für Strain Rate, Strain, Displacement sowie für die Herzzykluslängen (für die 12 linksventrikulären bzw. die 3 rechtsventrikulären Segmente) zu generieren.

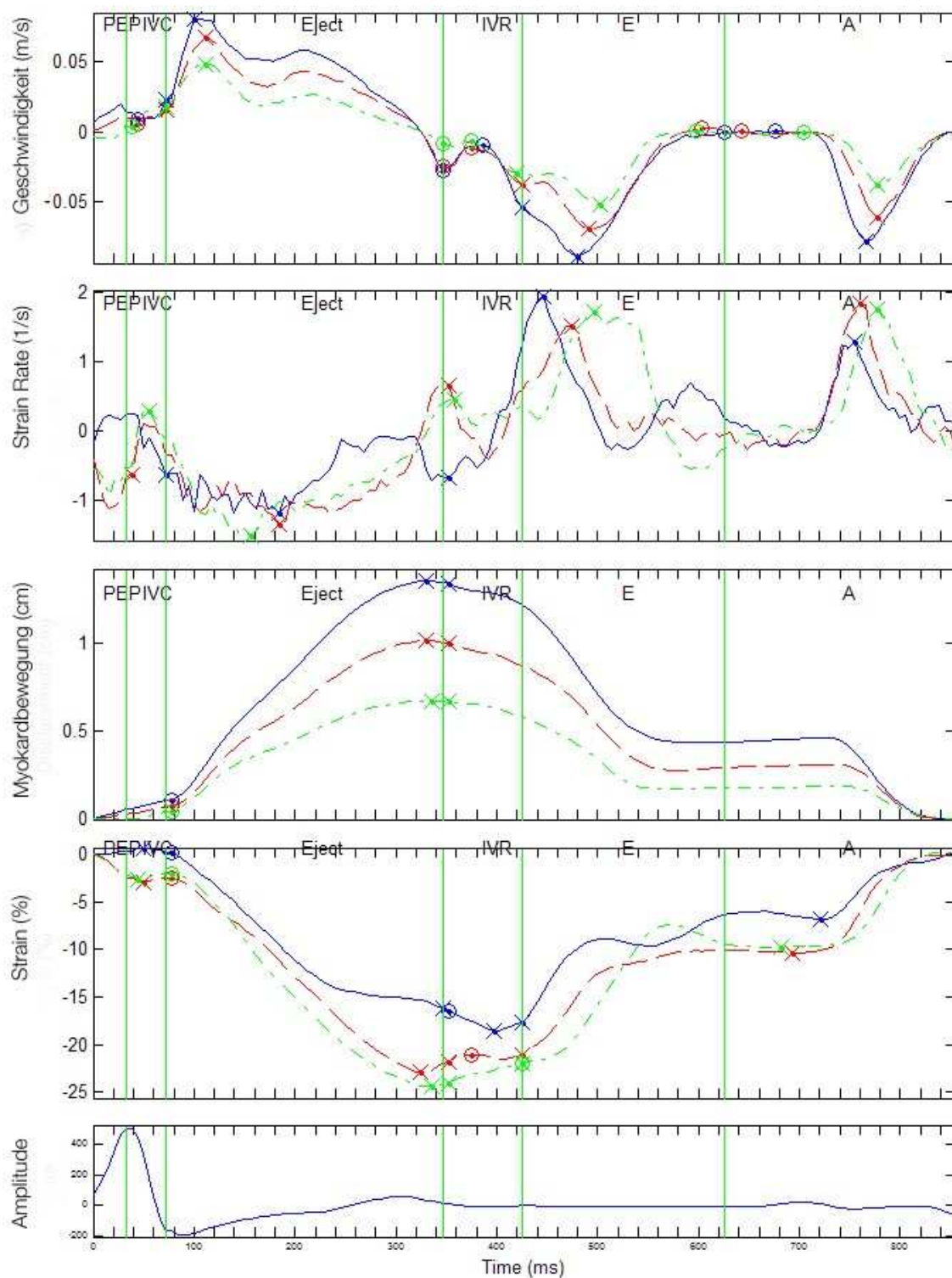


Abbildung 19: Graphische Darstellung von Geschwindigkeit, Strain Rate, Myokardbewegung und Strain im basalen (*blau*), mittleren (*rot*) bzw. apikalen Segment (*grün*) des Septums einer gesunden Person mittels einer auf Matlab basierter Anwendung TVI/SRI Speqle 3.75 (© K. U. Leuven, Belgien)

Tabelle 5. Studienübersicht

Studienziel	Design	Patientenkollektiv	Methoden	Publikation
Nichtinvasive Einschätzung des LVEDP	Prospektiv, geblendet zu invasiven Messungen	200 stationäre Patienten aus der 1. Med. Uniklinik Mannheim	Linksherzkatheter, PW-Doppler, Farb-M-Modus, TDI (Auswertung mit GE Echopac): <i>Ruheuntersuchung</i>	Echocardiography 2003, Clin Sci 2004
Verbesserung der Bestimmung des fröhdiastolischen MVG	Prospektiv	50 stationäre Patienten (1. Med. Uniklinik Mannheim)	TDI (Auswertung mit GE Echopac): <i>Ruheuntersuchung</i>	Int J Cardiovasc Imaging 2004
Physiologischer Wertebereich der ventrikulären mechanischen Synchronizität	Prospektiv	50 stationäre Patienten nach Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung (1. Med. Uniklinik Mannheim)	Linksherzkatheter, TDI/SRI (Auswertung mit SPEQLE 3.1): <i>Ruheuntersuchung</i>	Ultrasound Med Biol 2005
Physiologisches Verhalten der regionalen LV- und RV-Funktion unter Belastung	Prospektiv	gesunde Probanden	TDI/SRI (SPEQLE 3.1): <i>Ruhe- und Belastungsuntersuchung (1- und 2 W/kg)</i>	Abstracts, Publikation im Review-Prozess
Belastungsinduzierte regionale diastolische Dysfunktion im Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom	Prospektiv	17 ambulante Patienten rekrutiert aus der Kinderklinik Heidelberg	TDI/SRI (SPEQLE 3.1): <i>Ruhe- und Belastungsuntersuchung</i>	Abstracts, Publikation im Review-Prozess
Komplexe globale und regionale diastolische Funktionsstörung nach Vorhofumkehroperation für Transposition der großen Arterien	Prospektiv	24 ambulante Patienten rekrutiert aus der Kinderklinik Heidelberg	Rechts- und linksherzkatheter, PW-Doppler, Farb-M-Modus, TDI/SRI (SPEQLE 3.1): <i>Ruhe- und Belastung</i>	Abstracts, Publikation im Review-Prozess

3.4. Statistische Verfahren

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)

angegeben. Vergleiche zwischen Mittelwerten wurden mittels des t -Tests für normalverteilte Variablen bzw. des Wilcoxon Tests für Variablen ohne Normalverteilung analysiert. Kategorische Variablen wurden durch Anwendung des χ^2 Test berechnet. Mittels des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson für lineare Regressionsanalysen wurde das Verhältnis zwischen zwei kontinuierlichen Variablen dargestellt. ROC („receiver operator characteristic“) Analyse wurde durchgeführt zur Bestimmung der Sensitivität, Spezifität sowie der Fläche unter der ROC Kurve für untersuchte Variablen. Aus der ROC Kurve wurde der positive Vorhersagewert verschiedener Parameter für einen LVEDP Wert ≥ 15 mm Hg entnommen. Numerische Daten wurden graphisch dargestellt als Punkt-Diagramme und als Box – und – Whisker Diagramme. Zur Datenanalyse kam das Softwarepaket SPSS für Windows (Version 11.0.0, SPSS Inc., Chicago, USA) zur Anwendung. Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Studienergebnisse

4.1. Globale diastolische Funktion: nichtinvasive Prädiktion erhöhten Füllungsdrucks

Für die Studie wurden Patienten rekrutiert, die in der 1. Medizinischen Klinik Mannheim zwecks elektiver Koronarangiographie bei bekannter oder vermuteter koronaren Herzkrankheit stationär aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuten Koronarsyndromen sowie Patienten mit signifikanten Mitral- oder Aortenklappenvitien, komplettem Linksschenkelblock, verbreitetem QRS Komplex oder Herzschrittmachern. Patienten, bei denen im Anschluss an der diagnostischen Katheteruntersuchung eine Koronarintervention durchgeführt wurde, sind ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen worden.

Insgesamt wurden 200 Patienten zwischen 2001 und 2003 prospektiv inkludiert, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärten. Als Kontrollgruppe dienten 15 junge Freiwillige (24 – 33 Jahre) ohne bekannte Herzerkrankung. Alle Studienteilnehmer wurden zunächst einer Linksherzkatheteruntersuchung unterzogen. Die rechte Femoralarterie diente als Gefäßzugang. Es wurden 5-French Schleusen verwendet. Nach retrograder Passage der Aortenklappe wurde der intraventrikulärer Druck registriert, dann fanden die Kontrastmittelventrikulographie und schließlich die selektive Koronarangiographie statt. LVEDP wurde end-expiratorisch mittels flüssigkeitsgefüllten Pigtail Katheter gemessen. Der Katheter wurde positioniert in der Nähe des posterioren Mitralrings, um Extrasystolen zu vermeiden. Der in Herzhöhe positionierte Druckdom wurde nochmals zu Null kalibriert vor dem Messvorgang. Der LV diastolischer Druck wurde vor der Vorhofsystole ($LV_{\text{prä-A}P}$) und dann end-

diastolisch (**LVEDP**) unmittelbar vor systolischem Druckanstieg registriert und als Mittelwert von 5 aufeinanderfolgenden Herzzyklen ermittelt, falls keine Extrasystolen und keine Abweichung ≥ 4 mm Hg für LVEDP bzw. ≥ 2 mm Hg für $LV_{prä-A}P$ auftraten. EF wurde auf dem LV Angiogramm in 30° RAO Projektion gemessen. Am gleichen Tag 3 ± 5 Stunden nach Linksherzkatheter erfolgte die echokardiographische Untersuchung einschließlich MDE wie vorbeschrieben.

Aus 200 Patienten mussten 24 (12%) wegen schlechter Qualität des pulmonalvenösen Dopplerprofils ausgeschlossen werden. Der MDE Datensatz konnte bei allen Patienten erhoben werden. Eine komplette E-A Fusion trat nicht auf, aber eine Teilüberlappung fand sich in 19 Fällen. Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu ermitteln, wurden die Doppler- (PV_R-A , V_P) sowie MDE-Parameter (E'_{lat} , E'_{sep} , A'_{lat} , PRT_{post} , MVG) von zwei Untersuchern unabhängig voneinander und zu unterschiedlichen Zeitpunkten in 15 zufällig ausgesuchten Studienteilnehmern erhoben. Die Differenzen in den Messungen, ausgedrückt in Mittelwert \pm Standardabweichung lagen in einem akzeptablen Bereich: PV_R-A : 7 ± 10 ms, V_P : $0,08 \pm 0,21$ m/s, E'_{lat} : 5 ± 8 mm/s, E'_{sep} : 4 ± 4 mm/s, E'_{radial} : 3 ± 5 mm/s, PRT_{lat} : $3,6 \pm 14$ ms und MVG : $0,006 \pm 0,54$ s⁻¹. Die entsprechenden Varianzquotienten waren 24% für PV_R-A , 7% für E'_{lat} , 5% für E'_{sep} , 6% für E'_{radial} und 14% für V_P .

Echokardiographische und invasive Messungen gemäß Studienprotokoll wurden bei 176 Patienten abgeschlossen. 98 Patienten boten ein normales mitrales E/A Verhältnis ≥ 1 ($1,41 \pm 0,68$), wobei die restlichen 78 Patienten eine verlangsamte frühe LV Füllung mit E/A ratio < 1 ($0,76 \pm 0,16$) zeigten. Ein erhöhter LV Füllungsdruck, definiert als **$LVEDP \geq 15$ mm Hg** und/oder **$LV_{prä-A}P \geq 8$ mm Hg**, fand sich bei 46 der 98 Patienten (47%) mit E/A ≥ 1 bzw. bei 26 aus 78 Patienten (33%) mit E/A < 1 .

4.1.1. Erhöhter Füllungsdruck bei $E/A \geq 1$ („Pseudonormalisierung“)

Wie Tabelle 6 zeigt, Patienten mit normaler diastolischer Funktion (Gruppe I) waren älter als die mit Pseudonormalisierung (Gruppe II) und zeigten eine höhere Prävalenz für Diabetes und das männliche Geschlecht. Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit war in der Gruppe I signifikant höher, während es bei gefäßrekonstruktiven Maßnahmen (Angioplastie und Bypass) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab. In der Gruppe II war die Prävalenz für einen vorangegangenen Myokardinfarkt höher und die EF signifikant geringer als in der Gruppe I. 12 aus 13 Patienten mit beeinträchtigter Pumpfunktion ($EF < 55\%$) waren

Tabelle 6. Aufdeckung einer Pseudonormalisierung: klinische Daten (* $p < 0,05$ zw. Gruppen I – II)

	GRUPPE I : LVEDP < 15 mm Hg (n = 52)	GRUPPE II : LVEDP \geq 15 mm Hg (n = 46)	Kontrollgruppe (n = 15)
Alter (Jahre)	58,6 \pm 10,7	63,6 \pm 9,7 *	25,1 \pm 2,3
Männer	36 [69,2%]	41 [89,1%] *	10 [66,7%]
Arterielle Hypertonie	33 [63,5%]	28 [60,9%]	0
Diabetes mellitus	6 [11,5%]	20 [43,5%] *	0
Zigarettenrauchen	25 [48,1%]	21 [45,7%]	3 [20%]
Hyperlipoproteinämie	34 [65,4%]	28 [60,9%]	-
Koronare Herzkrankheit	32 [61,5%]	37 [80,4%] *	0
- 3-Gefäßerkrankung	15 [28,8%]	18 [39,1%]	0
- Bypass Operation	6 [13,5%]	7 [15,2%]	0
- Angioplastie	25 [48,1%]	25 [54,3%]	0
Myokardinfarkt	10 [19,2%]	24 [52,6%] *	0
Betablocker Therapie	32 [61,5%]	36 [78,3%]	0
ACE Hemmer Therapie	20 [38,5%]	29 [63%] *	0
CSE Hemmer Therapie	29 [55,8%]	25 [54,3%]	0
Calcium Antagonisten	5 [9,6%]	9 [19,6%]	0
% Ejektionsfraktion	72,5 \pm 9,3	60 \pm 17,4 *	67,2 \pm 4,5
Ejektionsfraktion < 55%	1 [1,9%]	12 [26,1%] *	0
LVEDP (mm Hg)	9,5 \pm 2,7	22,9 \pm 7,4 *	-
LV _{prä-A} P (mm Hg)	5,8 \pm 2,1	12,3 \pm 3,9 *	

in Gruppe II. Bei Probanden EF wurde echokardiographisch biplan bestimmt. Mit Ausnahme der ACE-Hemmer gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich Herz-Kreislauf-Medikation. Die Doppler echokardiographischen Messparameter sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Aufdeckung einer Pseudonormalisierung: echokardiographische Messungen (* p < 0,05 zw. Gruppen I und II, [†] p < 0,05 vs. Probanden)

	GRUPPE I : LVEDP < 15 mm Hg (n = 52)	GRUPPE II : LVEDP ≥ 15 mm Hg (n = 46)	Kontrollgruppe (n = 15)
LV end-diastolischer Diameter (mm)	49,6 ± 5,1	54,4 ± 7,9 * [†]	48 ± 4
LV Masse (g)	238,1 ± 64,3	291,5 ± 86,7 * [†]	208,3 ± 37,3
LV Masse / Körperfläche (g/m ²)	123,7 ± 30,1	147,4 ± 44,2 * [†]	111,5 ± 13,1
LV Hypertrophie	25 [54,3%] [†]	31 [67,4%] [†]	1 [6%]
Herzfrequenz (Schläge/min)	64 ± 9	70 ± 7	65 ± 7
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	125 ± 31 [†]	136 ± 16 [†]	115 ± 7
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	72 ± 10	71 ± 10	75 ± 7
E (m/s)	0,74 ± 0,15	0,89 ± 0,16 *	0,86 ± 0,13
A (m/s)	0,69 ± 0,15 [†]	0,70 ± 0,18 [†]	0,45 ± 0,13
E / A	1,10 ± 0,19 [†]	1,43 ± 0,83 * [†]	2,02 ± 0,59
A – Dauer (ms)	157 ± 19	156 ± 21	141 ± 18
DT (ms)	209 ± 55	210 ± 43	189 ± 55
IVRT (ms)	98 ± 28 [†]	92 ± 26 [†]	66 ± 20
Restriktives Mitralprofil (E/A > 2, DT < 150 ms)	0	5 [11%] ^{*†}	0
V _P (m/s)	0,63 ± 0,32	0,56 ± 0,24	0,60 ± 0,10
E / V _P	1,38 ± 0,63	1,85 ± 0,79 * [†]	1,34 ± 0,50
PV _S (m/s)	0,50 ± 0,16	0,47 ± 0,14	0,52 ± 0,09
PV _D (m/s)	0,41 ± 0,13	0,38 ± 0,12 [†]	0,46 ± 0,10
PV _S / PV _D	1,24 ± 0,33	1,35 ± 0,54	1,17 ± 0,33
PV _R (m/s)	0,35 ± 0,10	0,36 ± 0,10	0,31 ± 0,06
PV _R – Dauer (ms)	163 ± 21 [†]	210 ± 39 * [†]	131 ± 28
Δ PV _R –A (ms)	5 ± 16	53 ± 32 * [†]	-10 ± 24
E _V (m/s)	0,49 ± 0,11 [†]	0,55 ± 0,17	0,63 ± 0,14
A _V (m/s)	0,58 ± 0,15	0,64 ± 0,19 [†]	0,45 ± 0,11
Δ(E/A)	0,17 ± 0,29	0,28 ± 0,28	0,23 ± 0,32

Patienten in der Gruppe II zeigten größere LV Diameter und LV-Masse sowie höhe-

re E-, E/A ratio und E/V_P. Die Dauer des Rückflusses in der Lungenvene war länger, aber ihre Spitzengeschwindigkeit (PV_R) nicht signifikant höher bei Patienten mit LVEDP \geq 15 mm Hg. MDE Messungen sind in der Tabelle 8 dargestellt und die Punkt-Diagramme der nichtinvasiven Parameter in der Abb. 20 präsentiert.

Tabelle 8. Aufdeckung einer Pseudonormalisierung: MDE Messungen (* p < 0,05 zw. Gruppen I und II, † p < 0,05 vs. Probanden)

	GRUPPE I : LVEDP < 15 mm Hg (n = 52)	GRUPPE II : LVEDP \geq 15 mm Hg (n = 46)	Kontrollgruppe (n = 15)
Longitudinale Funktion:			
E' _{lat} (mm/s)	81 \pm 29 [†]	68 \pm 23 ^{*†}	132 \pm 21
E' _{sep} (mm/s)	57 \pm 15 [†]	54 \pm 18 [†]	111 \pm 17
E' _{mean} (mm/s)	67 \pm 18 [†]	59 \pm 14 ^{*†}	124 \pm 12
E / E' _{lat}	9,88 \pm 2,98 [†]	14,77 \pm 6,0 ^{*†}	6,61 \pm 1,09
E / E' _{sep}	13,19 \pm 3,58 [†]	19,01 \pm 7,70 ^{*†}	8,04 \pm 1,43
E / E' _{mean}	10,97 \pm 2,58 [†]	16,13 \pm 4,80 ^{*†}	7,12 \pm 0,95
A' _{lat} (mm/s)	60 \pm 23 [†]	49 \pm 31 [†]	29 \pm 12
A' _{sep} (m/s)	74 \pm 16	60 \pm 19 [*]	62 \pm 15
A' _{mean} (m/s)	67 \pm 14 [†]	53 \pm 22 [*]	45 \pm 12
E' _{lat} / A' _{lat}	1,83 \pm 1,22 [†]	2,10 \pm 1,91 [†]	5,42 \pm 3,22
E' _{sep} / A' _{sep}	0,81 \pm 0,29 [†]	0,97 \pm 0,48 [†]	1,85 \pm 0,43
E' _{mean} / A' _{mean}	1,05 \pm 0,38 [†]	1,32 \pm 0,71 [†]	2,88 \pm 0,69
Radiale Funktion:			
E' _{radial} (mm/s)	81 \pm 29	68 \pm 23 [†]	96 \pm 34
E / E' _{radial}	11,17 \pm 4,81	15,61 \pm 8,57 ^{*†}	10,03 \pm 4,86
A' _{radial} (mm/s)	40 \pm 20 [†]	39 \pm 24 [†]	25 \pm 12
E' _{radial} / A' _{radial}	2,4 \pm 1,64 [†]	3,73 \pm 2,98 [†]	4,21 \pm 1,50
MVG (s ⁻¹)	-3,46 \pm 1,59 [†]	-2,45 \pm 1,37 ^{*†}	-6,65 \pm 1,12

E'_{lat} war in allen Gruppen höher als E'_{sep}. MVG, E' und E/E' zeigten signifikanten Unterschiede zwischen Probanden, Patienten mit normaler diastolischer Funktion und Patienten mit erhöhten LVEDP. LVEDP und LV_{prä-A}P korrelierten mit E/E' und MVG.

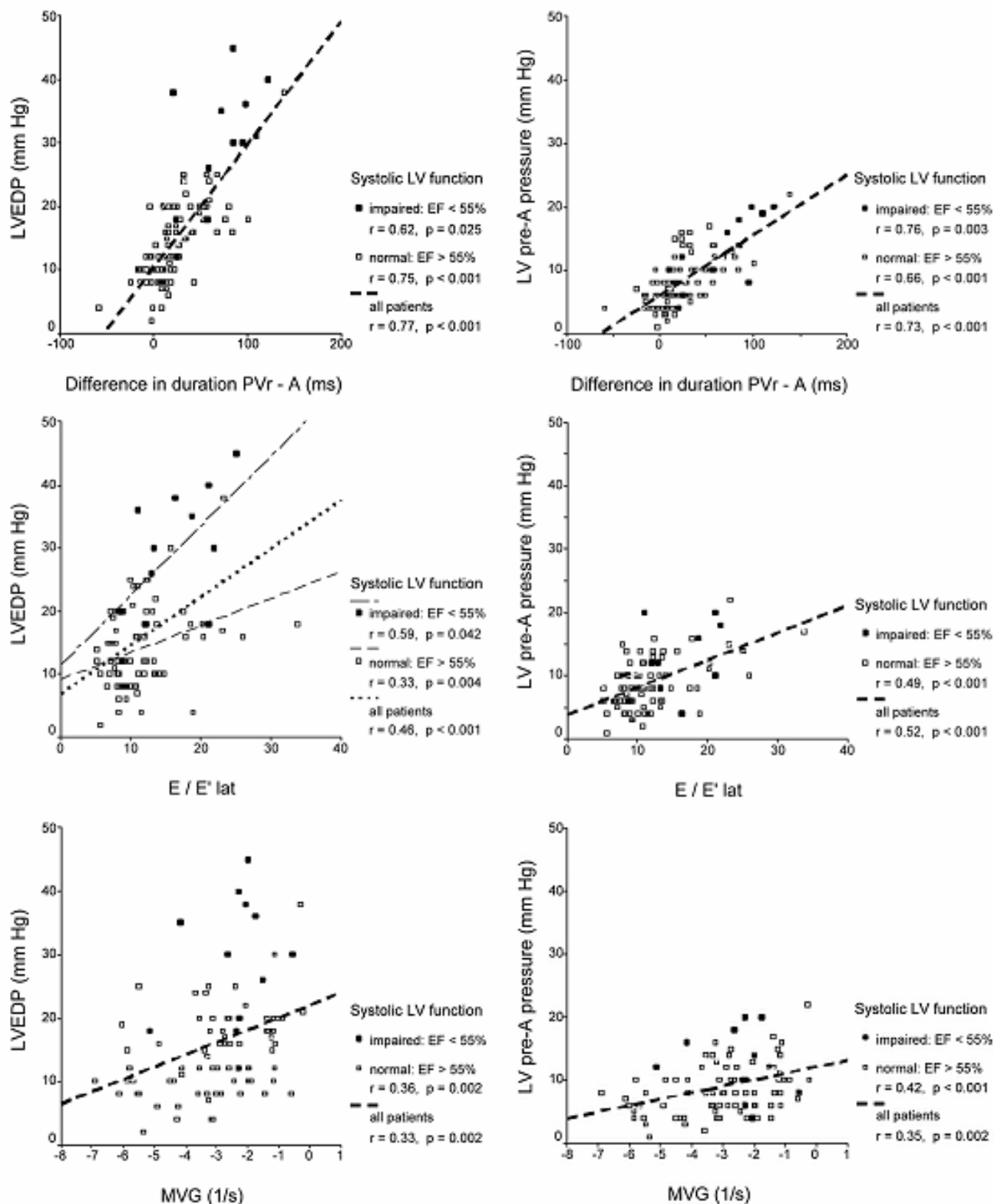


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Beziehung von PV_{R-A} , E/E'_{lat} und MVG zu den Druckwerten LVEDP und $LV_{prä-A}$ in gesamten Patientenkollektiv (*gepunktete Linie*) sowie in den Subgruppen mit guter (*gestrichelte Linie*) bzw. mit eingeschränkter systolischer Funktion (*Strich-Punkt Linie*).

In der Subgruppe mit normaler LV systolischer Funktion behielten die Parameter der radialen Funktion (MVG und E/E'_{post}) die linearen Beziehungen mit LVEDP und mit $LV_{\text{prä-A}}P$, während die longitudinalen Indizes E/E'_{lat} und E/E'_{sep} zeigten eine verminderte Assoziation zu LVEDP (Tabelle 9).

Tabelle 9. Aufdeckung einer Pseudonormalisierung: Korrelationen nach Pearson und Prädiktion von LVEDP ≥ 15 mm Hg (*p < 0,01, **p < 0,001, AUC = Fläche unter der ROC Kurve)

Parameter	Korrelation mit LVEDP (r)		Korrelation mit $LV_{\text{prä-A}}P$ (r)		Prädiktion von LVEDP ≥ 15 mm Hg (AUC)		Prädiktion von $LV_{\text{prä-A}}P \geq 8$ mm Hg (AUC)	
	Alle Patienten (n = 98)	EF $\geq 55\%$ (n = 85)	Alle Patienten (n = 98)	EF $\geq 55\%$ (n = 85)	Alle Patienten (n = 98)	EF $\geq 55\%$ (n = 85)	Alle Patienten (n = 98)	EF $\geq 55\%$ (n = 85)
PW-Doppler:								
E	0,34 *	0,27 *	0,43 *	0,38 *	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
E / A	0,32 *	0,21 *	0,32 *	0,28 *	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Δ (E/A)	0,36 *	n.s.	0,33 *	0,26 *	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
E / V_P	0,30 *	n.s.	n.s.	n.s.	0,69 *	0,68 *	0,67 *	0,72 **
PV_R Dauer	0,68 *	0,64 *	0,63 *	0,54 *	0,85 **	0,85 **	0,83 **	0,77 **
$\Delta PV_R - A$	0,77 *	0,75 *	0,73 *	0,66 *	0,92 **	0,92 **	0,88 **	0,86 **
MDE:								
E / E'_{lat}	0,46 *	0,33 *	0,52 *	0,49 *	0,80 **	0,76 **	0,78 **	0,75 **
E / E'_{sep}	0,45 *	0,39 *	0,30 *	0,40 *	0,70 **	0,67 **	0,62 *	n.s.
E / E'_{mean}	0,59 *	0,45 *	0,59 *	0,57 *	0,72 **	0,70 **	0,64 *	0,64 **
E / E'_{radial}	0,35 *	0,37 *	0,37 *	0,40 *	0,73 **	0,73 **	0,71 **	0,70 *
MVG	0,33 *	0,36 *	0,35 *	0,42 *	0,65 *	n.s.	0,63 *	n.s.

Um die Messgenauigkeit der verschiedenen nichtinvasiven Messparameter bei der Vorhersage eines LVEDP Wertes ≥ 15 mm Hg zu bestimmen, wurde eine ROC-Kurve erstellt (Abb. 21). Die Fläche unter der ROC Kurve (AUC) zeigte sich am

größten für ΔPV_R-A (AUC = 0,92, $p < 0,001$) und am niedrigsten für MVG (AUC = 0,65, $p < 0,01$), wobei PV_R Dauer (AUC = 0,85, $p < 0,001$), E/E'_{lat} (AUC = 0,80, $p < 0,001$) und E/V_P (AUC = 0,69, $p < 0,01$) dazwischen lagen. E/E'_{sep} und E/E'_{post} zeigten niedrigere AUC-Werte als E/E'_{lat} . Diese Parameter ermöglichten auch die Prädiktion von $LV_{prä-A}P \geq 8$ mm Hg, mit vergleichbaren AUC Werten wie für LVEDP (Tabelle 9, Abb. 21).

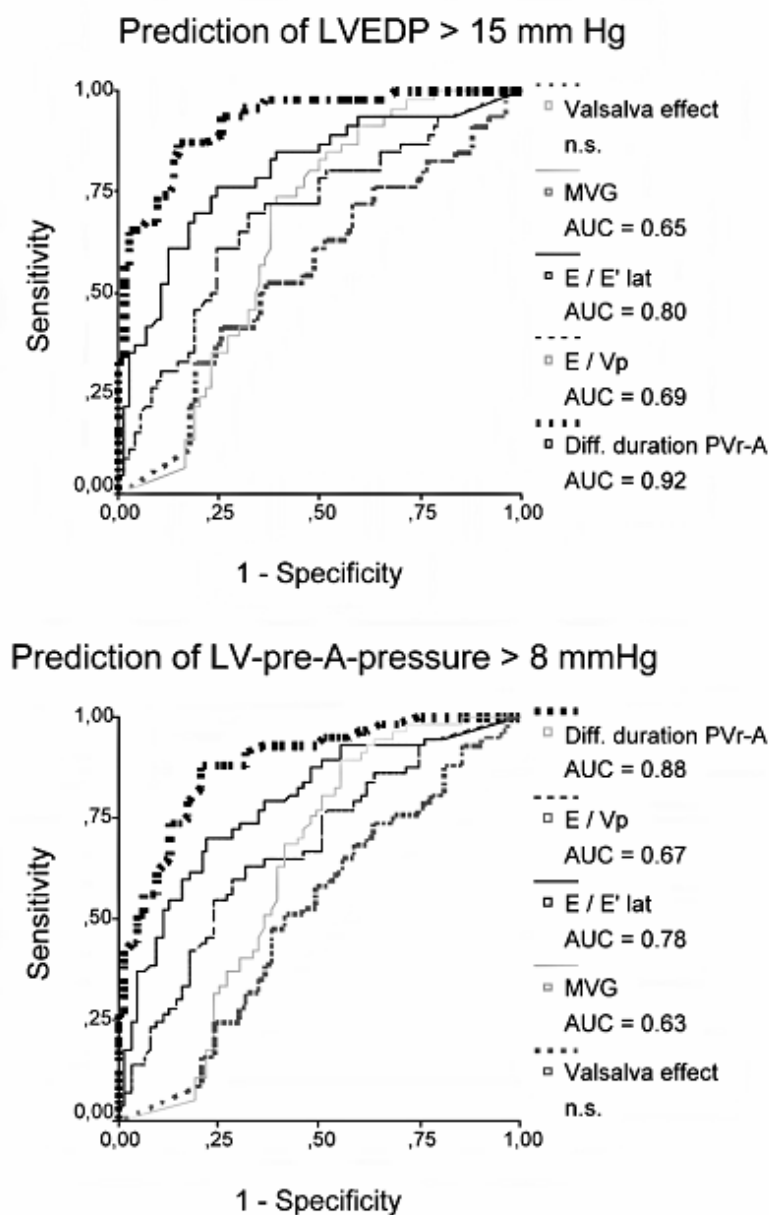


Abbildung 21: ROC Kurven für Prädiktion von LVEDP > 15 mm Hg (*oben*) bzw. $LV_{prä-A}P > 8$ mm Hg (*unten*) für echokardiographische und MDE Parameter bei Patienten mit $E/A \geq 1$.

$\Delta PV_R - A > 20$ ms sagte $LVEDP \geq 15$ mm Hg voraus mit einer Sensitivität von 87% und Spezifität von 85% bzw. $LV_{\text{prä-A}}P \geq 8$ mm Hg mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 86%. $LVEDP$ values ≥ 15 mm Hg wurden vorausgesagt von $E/E'_{\text{lat}} > 10$ mit einer Sensitivität von 76% und Spezifität von 76%, von $E/V_P > 1,3$ mit einer Sensitivität von 74% und Spezifität von 67% und schließlich von $MVG > -3 \text{ s}^{-1}$ mit einer Sensitivität von 74% und Spezifität von 60%. Im Vergleich zu diesen kombinierten Indizes, eine relative Änderung des E/A Quotienten unter Valsalva Pressversuch $> 25\%$ zeigte eine niedrige Aussagekraft zur Aufdeckung einer Pseudonormalisierung (59% Sensitivität, 52% Spezifität, n.s.). Die Subgruppenanalyse zeigte bei Patienten mit $EF > 55\%$ keine relevanten Unterschiede in Bezug auf AUC sowohl für Prädiktion von $LVEDP \geq 15$ mm Hg als auch für $LV_{\text{prä-A}}P \geq 8$ mm Hg, mit Ausnahme von MVG, welcher aufgrund niedriger Fallzahl die Signifikanz verlor.

4.1.2. Erhöhter Füllungsdruck bei $E/A < 1$ („Relaxationsstörung“)

Die Patientenpopulation ($n = 82$) mit verzögerter frühdiastolischer Füllung ($E/A < 1$) teilte sich in 2 Gruppen auf: Gruppe I ($n = 56$) wiesen normale $LVEDP$ Werte < 15 mm Hg, während Patienten mit einem erhöhten $LVEDP \geq 15$ mm Hg die Gruppe II ($n = 26$) bildeten. Der mittlere $LVEDP$ betrug in Gruppe I $8,7 \pm 2,6$ mm Hg, in Gruppe II $20,0 \pm 3,9$ mm Hg. Zwischen beiden Patientengruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Anzahl der erkrankten Koronargefäße sowie der Risikofaktoren und der kardialen Medikation (Tabelle 10). Eine schwere 3-Gefäßerkrankung, sowie vorausgegangene Bypass-Operation fanden sich jedoch häufiger in Gruppe II (27% und 15% zu 18% und 5%). Bezüglich der verabreichten Medikation gab es keine Unterschiede bei ACE-Hemmern und Stati-

nen, Betablocker wurden etwas häufiger in Gruppe I und Calcium-Antagonisten häufiger in Gruppe II angewandt, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Tabelle 10. Prädiktion von LVEDP bei E/A < 1: klinische Daten (* p < 0,05 zw. Gruppen I und II)

	Gruppe I LVEDP < 15 mm Hg (n = 56)	Gruppe II LVEDP ≥ 15 mm Hg (n = 26)
Alter (Jahre)	63,7 ± 8,7	65,7 ± 8,7
Männlich	37 (66,1%)	18 (69,2%)
Arterielle Hypertonie	35 (62,5%)	18 (69,2%)
Diabetes mellitus	14 (25,0%)	5 (19,3%)
Nikotin	22 (39,3%)	10 (38,5%)
Hyperlipoproteinämie	35 (62,5%)	17 (65,4%)
Koronare Herzerkrankung	40 (71,4%)	18 (69,2%)
- 3-Gefäßerkrankung	10 (17,9%)	7 (26,9%)
- stattgehabte Bypass-OP	3 (5,4%)	4 (15,4%) *
- stattgehabte Angioplastie	19 (33,9%)	12 (46,2%)
Myokardinfarkt	27 (48,2%)	24 (30,8%)
β-Blocker	41 (73,2%)	16 (61,5%)
ACE-Hemmer	33 (58,9%)	16 (61,5%)
Statine	24 (42,8%)	13 (50,0%)
Kalziumantagonisten	8 (14,3%)	8 (30,8%)
LV Ejektionsfraktion (%)	68 ± 13	67 ± 14
LV Ejektionsfraktion < 55 %	3 (5,4%)	2 (7,7%)
LVEDP (mm Hg)	8,7 ± 2,6	20,0 ± 3,9 *
LV _{prä-A} P (mm Hg)	4,0 ± 1,8	11,2 ± 3,2 *

In beiden Gruppen hatte der Großteil der Patienten eine normale LV-Ejektionsfraktion, der Anteil der Patienten mit erniedrigter EF < 55% betrug in beiden Gruppen nur 5% bzw. 8%. Bezüglich der Dopplerparameter der LV Füllung gab es kaum signifikante Unterschiede in beiden Patientengruppen (Tabelle 11). Die Dauer und nicht die Spitzengeschwindigkeit des retrograden Flusses in den Lungenvenen (PV_R) war in der Patientengruppe mit erhöhtem LVEDP signifikant verlängert (159 ± 24 ms zu 198 ± 33 ms). Demzufolge zeigte insbesondere ΔPV_R-A eine gute Korrelation mit den Füllungsdrücken des linken Ventrikels (Abb. 22).

Tabelle 11. Prädiktion von LVEDP ≥ 15 mm Hg bei Patienten mit E/A < 1 : echokardiographischeDaten (* p < 0,05 zw. Gruppen I und II)

	Gruppe I LVEDP < 15 mm Hg (n = 56)	Gruppe II LVEDP ≥ 15 mm Hg (n = 26)
LV enddiastolischer Diameter (mm)	50,9 \pm 5,7	49,0 \pm 8,1
LV Masse (g)	268,8 \pm 68,8	268,7 \pm 94
LV-Masse / Körperoberfläche (g/m ²)	163,6 \pm 33,1	140,1 \pm 46,9
LV-Hypertrophie	33 (58,9%)	17 (65,4%)
Herzfrequenz	69 \pm 10	68 \pm 11
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	136 \pm 31	138 \pm 10
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	71 \pm 10	76 \pm 10
E (m/s)	0,58 \pm 0,13	0,61 \pm 0,14
A (m/s)	0,87 \pm 0,16	0,90 \pm 0,15
Dauer A-Welle (ms)	158 \pm 21	160 \pm 17
DT (ms)	228 \pm 58	238 \pm 85
IVRT (ms)	102 \pm 29	102 \pm 28
V _P (m/s)	0,62 \pm 0,31	0,56 \pm 0,22
E/V _P	1,12 \pm 0,43	1,22 \pm 0,44
PV _S (m/s)	0,49 \pm 0,15	0,48 \pm 0,10
PV _D (m/s)	0,40 \pm 0,14	0,35 \pm 0,05
PV _S / PV _D	1,28 \pm 0,26	1,38 \pm 0,31
PV _R (m/s)	0,32 \pm 0,08	0,36 \pm 0,07
Dauer PV _R (ms)	159 \pm 24	198 \pm 33 *
Δ PV _R -A (ms)	1 \pm 15	38 \pm 25 *
E _V (m/s)	0,45 \pm 0,11	0,47 \pm 0,12
A _V (m/s)	0,70 \pm 0,22	0,69 \pm 0,19
Δ A	-0,19 \pm 0,21	-0,23 \pm 0,23
Δ (E/A)	0,02 \pm 0,25	0,07 \pm 0,29

Bezüglich der MDE Standardparameter MVG, E', A' und E/E' zeigten sich auch unter Beachtung der verschiedenen Messorte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (Tabelle 12). Einzige Ausnahme war PRT_{lat}, das bei bestehender LVEDP Erhöhung signifikant verlängert war, ohne jedoch eine lineare Korrelation mit dem LVEDP zu zeigen (Abb. 22). Hingegen zeigte PRT_{post} keine signifikante Verlängerung in der Patientengruppe II.

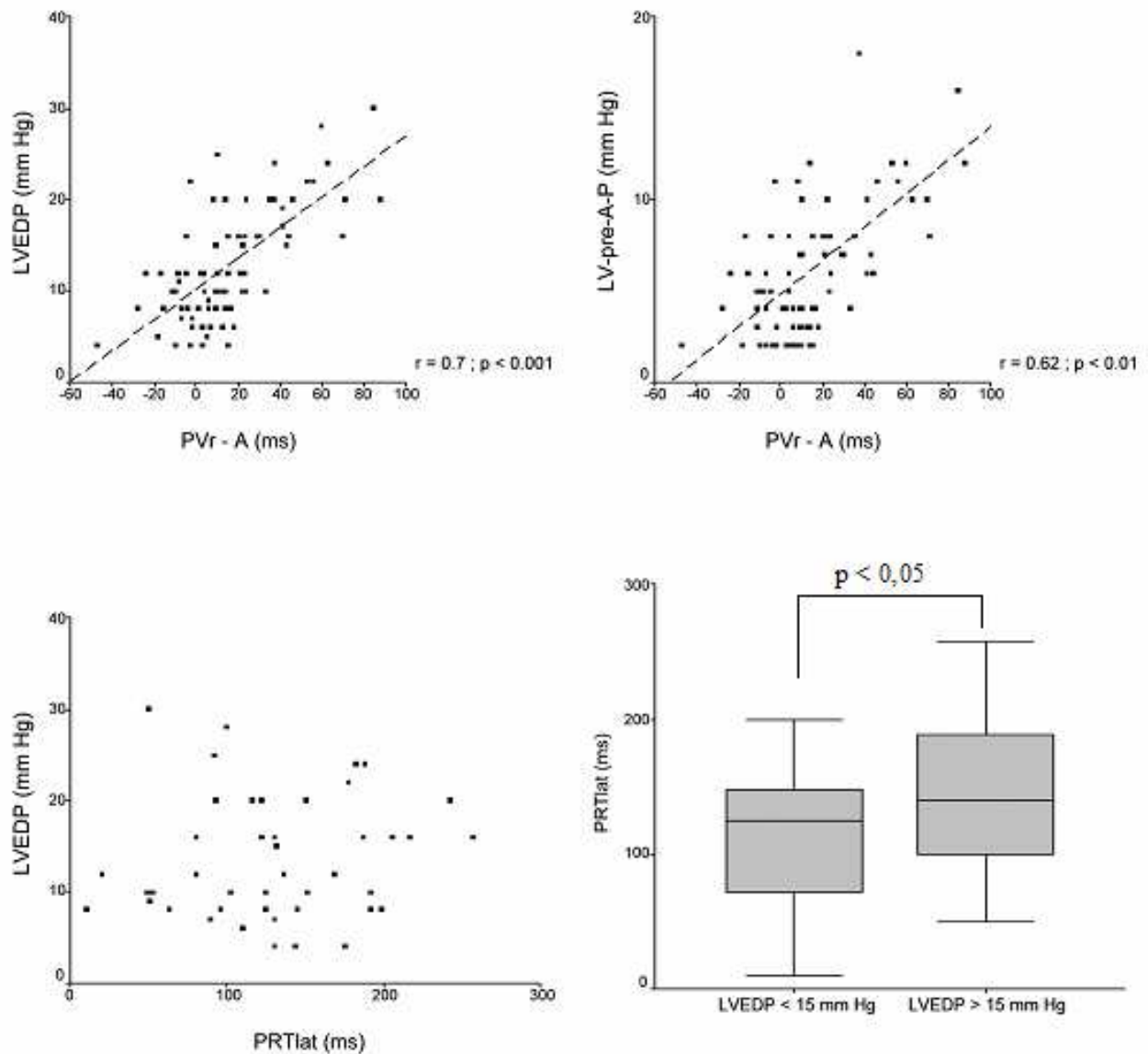


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Beziehung von ΔPV_R-A zu den Druckwerten LVEDP (oben links) und $LV_{pr\ddot{a}-A}P$ (oben rechts) bei Patienten mit $E/A < 1$. PRT_{lat} korreliert nicht linear zu LVEDP (unten links), zeigt aber signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen (Box und Whisker Diagramme: unten rechts).

Untersuchte man die einzelnen Parameter mittels ROC-Analyse im Hinblick auf die Messgenauigkeit bei der Vorhersage eines erhöhten LVEDP-Wertes zeigten sich die besten Werte für ΔPV_R-A ($AUC = 0,92$; $p < 0,001$; Abb. 23). Auch die AUC Werte von PV_R und PRT_{lat} erreichten das Signifikanzniveau mit $AUC = 0,85$ bei $p < 0,001$, bzw. $AUC = 0,69$ bei $p < 0,01$.

Gleichzeitig ließen sich durch oben genannte Parameter einen erhöhten $LV_{\text{prä-A}}P > 8$ mm Hg mit ähnlich hohen AUC Werten voraussagen (Abb. 23).

Tabelle 12. LVEDP Prädiktion bei Patienten mit $E/A < 1$: MDE Daten (* $p < 0,05$ zw. Gruppen I-II)

	Gruppe I LVEDP < 15 mm Hg (n = 56)	Gruppe II LVEDP ≥ 15 mm Hg (n = 26)
Longitudinale Funktion		
E'_{lat} (mm/s)	57 ± 25	54 ± 19
E'_{sep} (mm/s)	49 ± 17	49 ± 24
E'_{mean} (mm/s)	54 ± 18	52 ± 18
E/E'_{lat}	12,12 ± 5,58	12,89 ± 5,77
E/E'_{sep}	13,46 ± 7,27	15,10 ± 7,16
E/E'_{mean}	11,24 ± 3,54	13,01 ± 4,50
A'_{lat} (mm/s)	68 ± 26	72 ± 26
A'_{sep} (m/s)	83 ± 16	79 ± 20
A'_{mean} (m/s)	76 ± 16	73 ± 18
$E'_{\text{lat}}/A'_{\text{lat}}$	0,99 ± 0,80	0,90 ± 0,64
$E'_{\text{sep}}/A'_{\text{sep}}$	0,60 ± 0,22	0,65 ± 0,44
$E'_{\text{mean}}/A'_{\text{mean}}$	0,72 ± 0,24	0,75 ± 0,36
DT'_{lat} (ms)	92 ± 37	77 ± 35
DT'_{sep} (ms)	95 ± 35	93 ± 33
PRT_{lat} (ms)	114 ± 54	151 ± 59 *
Radiale Funktion		
E'_{post} (mm/s)	68 ± 30	71 ± 28
E/E'_{post}	10,53 ± 5,47	9,95 ± 3,72
A'_{post} (mm/s)	53 ± 24	55 ± 24
$E'_{\text{post}}/A'_{\text{post}}$	1,84 ± 0,84	1,48 ± 0,76
DT'_{post} (ms)	68 ± 20	75 ± 36
MVG (s^{-1})	-2,93 ± 1,90	-3,25 ± 1,64
PRT_{post} (ms)	91 ± 44	118 ± 44

$\Delta PV_{R-A} > 20$ ms ließen die Voraussage eines erhöhten LVEDP ≥ 15 mm Hg mit ei-

ner Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 85% zu. Für $LV_{\text{prä-A}}P$ Werte > 8 mm Hg lag die Sensitivität bei 74% und die Spezifität bei 86%. Betrug $PRT_{\text{lat}} > 100$ ms, ließ sich ein erhöhter enddiastolischer Füllungsdruck mit einer Sensitivität und Spezifität von je 76% voraussagen.

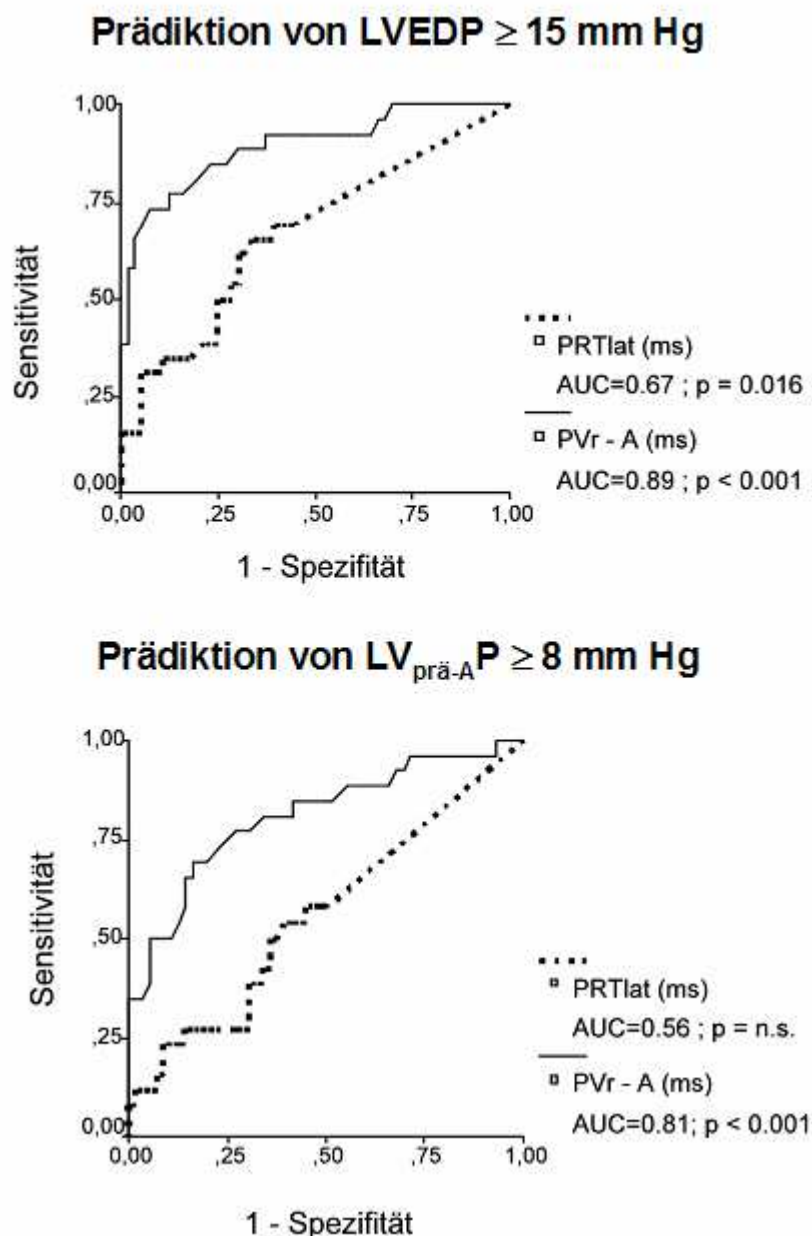


Abbildung 23: ROC Kurven für Prädiktion von LVEDP > 15 mm Hg (*oben*) bzw. $LV_{\text{prä-A}}P > 8$ mm Hg (*unten*) für ΔPV_{R-A} und PRT_{lat} bei Patienten mit $E/A < 1$.

4.1.3. Einfluss des Mitral Dopplerprofils auf die Aussagekraft verschiedener Parameter zur Prädiktion erhöhter Füllungsdrücke

Die Aussagekraft von E/E'_{lat} und $\Delta PV_R - A$ für die Prädiktion von $LVEDP \geq 15 \text{ mm Hg}$ für verschiedene E/A Wertebereiche ist als Fläche unter ROC Kurve (AUC) mit ihren 95% Konfidenzintervallen (CI) in der Abb. 24 graphisch dargestellt. Wenn die frühdiastolische Füllung deutlich verlangsamt ist ($E/A < 0,66$, $DT = 251 \pm 77 \text{ ms}$, $n = 37$ Patienten), bietet $\Delta PV_R - A$ eine AUC von 0,89 (95% CI von 0,77 – 1, $p < 0,001$), während E/E'_{lat} keine signifikante Prädiktion ermöglicht. In der Subgruppe mit einem nur leichtgradig reduzierten E/A Quotienten ($E/A: 0,66 - 0,9$, $DT = 214 \pm 55 \text{ ms}$, $n = 36$ Patienten) zeigt $\Delta PV_R - A$ eine AUC von 0,9 (95% CI: 0,8 – 1, $p < 0,001$) und E/E'_{lat} erreicht weiterhin nicht das erwünschte Signifikanzniveau. Erst bei E/A zwischen 0,9 und 1,2 ($n = 69$ Patienten) kann E/E'_{lat} erhöhte $LVEDP$ Werte voraussagen (AUC = 0,75, %95 CI: 0.63 – 0.87, $p = 0,001$), allerdings mit einer Aussagekraft, die der von $\Delta PV_R - A$ (AUC of 0,90, %95 CI of 0,82 – 0,98, $p < 0,001$) unterlegen bleibt.

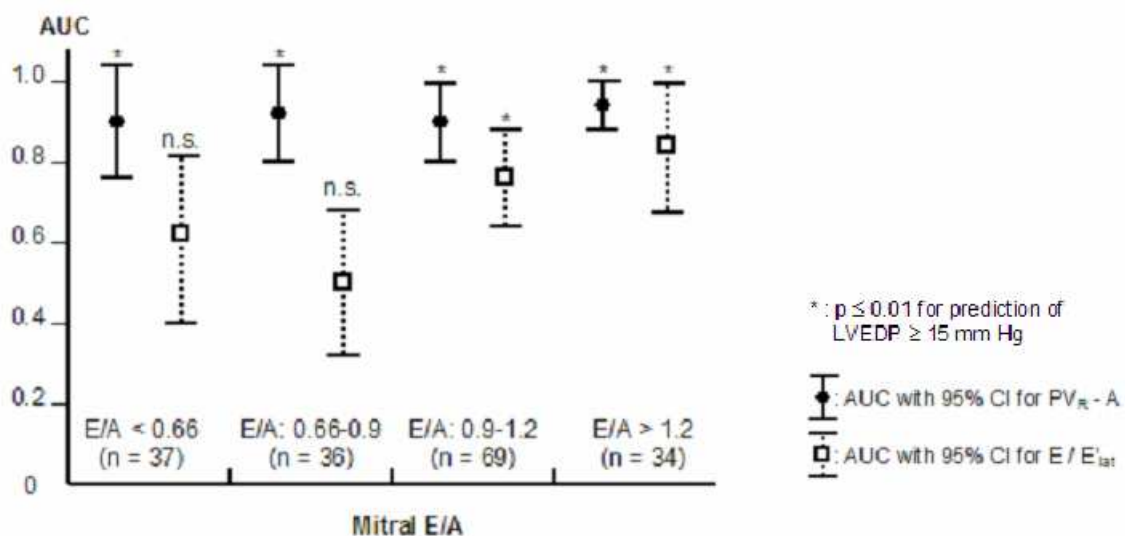


Abbildung 24: Einfluss von E/A Quotienten auf die Aussagekraft von $\Delta PV_R - A$ und von E/E'_{lat} für Prädiktion von $LVEDP \geq 15 \text{ mm Hg}$ (AUC und ihre 95% CI).

Die beiden echokardiographischen Parameter werden gleichwertig für LVEDP Prädiktion wenn $E/A > 1,2$ ($n = 34$ Patienten). In dieser Subgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Aussagekraft von ΔPV_{R-A} ($AUC = 0,95$; %95 CI von $0,89 - 1$, $p < 0,001$) und von E/E'_{lat} ($AUC = 0,83$; %95 CI von $0,69 - 0,97$, $p < 0,001$).

Eine wichtige Erkenntnis der Studie war es auch, dass der LV diastolische Druck bei Diastasis ($LV_{prä-A}P$) sehr gut mit LVEDP in allen Patientengruppen korrelierte ($r = 0,75$ für $E/A \geq 1$, $r = 0,88$ für $E/A < 1$, $r = 0,80$ in gesamten Kollektiv, $p < 0,001$). In einigen früheren Studien wurden Messungen von $LV_{prä-A}P$ anstelle von LVEDP durchgeführt, da aus physiologischer Sicht $LV_{prä-A}P$ genauer den mittleren LA Druck wiedergibt. Da $LV_{prä-A}P$ Werte ≥ 8 mm Hg prädiktiv für $LVEDP \geq 15$ mm Hg mit 89% Sensitivität und 84% Spezifität in der Studienpopulation ohne Abhängigkeit von E/A Verhältnis waren, erscheint LVEDP ein sehr guter Surrogatparameter für den mittleren LV- sowie LA diastolischen Druck zu sein.

4.2. Regionale diastolische Funktion: myokardiale Relaxation

Während die klinische Bedeutung und die pathologischen Aspekte der globalen diastolischen LV Funktion anhand zahlreicher Studien bekannt sind, wurde die regionale Myokardrelaxation bislang klinisch nur wenig untersucht. Grund dafür waren methodische Schwierigkeiten, den schnellen Relaxationsprozess quantitativ in vivo zu charakterisieren. Erst mit Entwicklung der MDE stand ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, mit Hilfe dessen die Myokardbewegung und –deformation mit hoher zeitlicher sowie örtlicher Auflösung nichtinvasiv erfasst wurde.

Wie bereits erwähnt, die Myokardrelaxation kann mittels MDE durch Messung von frühdiastolischer Spitzengeschwindigkeit V_E sowie von der frühdiastolischen Strain Rate SR_E in longitudinaler oder radialer Richtung beurteilt werden. Die posterobasale radiale SR_E kann direkt als myokardialer Geschwindigkeitsgradient gemessen werden (MVG_E).

Hauptziele unserer Arbeitsgruppe waren:

- a) Die Variation der V_E und SR_E mit dem Alter bei herzgesunden Patienten zu untersuchen und den Einfluss der primären Alterung auf die Myokardfunktion zu definieren;
- b) Die intra- und interventrikulären Synchronizität der Relaxation zu messen;
- c) Das Verhalten MDE Parameter unter körperlicher Belastung (insbesondere V_E) zu untersuchen;
- d) Die Wertigkeit der Belastung MDE mit Fokus auf regionale Relaxation in der Kinderkardiologie zu prüfen.

4.2.1. Einfluss der primären Alterung auf die Myokardfunktion

Die Studienteilnehmer wurden prospektiv aus dem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Mannheim ausgewählt, die in den vorausgehenden 6 Monaten einer selektiven Koronarangiographie bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit unterzogen wurden. Voraussetzungen für die Auswahl waren: unauffällige Koronararterien ohne Stenosen $\geq 50\%$ des Gefäßdurchmessers, normale systolische globale LV-Funktion bei der Kontrastmittelventrikulographie und ein normales 12-Kanal-EKG. Klinische Ausschlusskriterien waren Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris und akute Koronarsyndrome, vorausgegangene Myokardinfarkte oder Myokardrevaskularisation, schwer einstellbare arterielle Hypertonie, Cor pulmonale und Herzschrittmacher. Echokardiographische Ausschlusskriterien waren: signifikante Mitralklappenfehler, linksventrikuläre Hypertrophie (LV Masse $> 125 \text{ g/m}^2$), sowie regionale myokardiale Wandbewegungsstörungen.

Schließlich wurden 47 Patienten, darunter 18 Männer, im Alter von 38 bis 81 Jahren (58 ± 11 Jahre) ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung in die Studie inkludiert. Tabelle 13 führt die demographischen Charakteristika der 47 Studienpatienten (davon 38,3 % Männer) bezüglich Symptomatik, kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie die zum Untersuchungszeitpunkt eingenommene Medikation auf. Des Weiteren enthalten sind die Ergebnisse der standardisierten echokardiographischen Untersuchung und die invasiven Daten (LV Ejektionsfraktion – berechnet mittels manueller Planimetrie nach der Kontrastmittelventrikulographie im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung – und der enddiastolische LV Druck).

Tabelle 13. Demographische, klinische, echokardiographische und invasive Daten der Patienten

ohne strukturelle Herzerkrankung

Anzahl der Patienten	47
Männliches Geschlecht	18 (38,3%)
Alter (in Jahren)	58,34 ± 11,63
Brustschmerz in Anamnese	30 (63,8%)
Diskrete bis moderate Belastungsdyspnoe (NYHA I-II)	5 (10,6%)
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>	
Arterielle Hypertonie	22 (46,8%)
Nikotin	18 (38,3%)
Diabetes mellitus	5 (10,6%)
Hyperlipoproteinämie	17 (36,2%)
Familiäre Prädisposition	7 (14,9%)
<u>Medikamentöse Therapie:</u>	
Aspirin	18 (38,3%)
Orale Antikoagulation	6 (12,8%)
Beta-Blocker	25 (53,2%)
ACE-Hemmer oder AT 1-Rezeptorantagonisten	12 (25,5%)
Calcium-Antagonisten	4 (8,5%)
Antidiabetische Therapie	5 (10,6%)
Statine	14 (29,8%)
Orale Nitrat Therapie	3 (6,4%)
<u>Echokardiographische Daten:</u>	
LV enddiastolischer Durchmesser (mm)	47,7 ± 5,11
LV endsystolischer Durchmesser (mm)	28,4 ± 5,1
Interventrikularseptum (mm)	9,9 ± 1,4
Linksventrikuläre Hinterwand (mm)	9,7 ± 1,9
LV-Masse (g)	188 ± 39
LV-Masse Index (g/m ²)	103 ± 17
Verkürzungsfraction (%)	40,4 ± 8,5
Ejektionsfraction (Teichholz) (%)	71 ± 9,4
E / A	1,07 ± 0,22
Propagationsgeschwindigkeit E-Welle (mm/s)	74 ± 26
Dezelerationszeit E-Welle (ms)	187 ± 56
Isovolumetrische Relaxationszeit (ms)	92 ± 17
Länge des Herzzyklus (ms)	935 ± 66
<u>Invasive Daten:</u>	
LV Ejektionsfraction (%)	74,6 ± 5,2
LV enddiastolischer Druck (mm Hg)	10 ± 5

MDE wurde im Anschluss an der konventionellen Echokardiographie durchgeführt.

Aus parasternaler langer Achse konnte die radiale Funktion im posterobasalen

Segment untersucht werden. Aus apikalem 2-Kammerblick wurden die inferiore und anteriore Wand und aus 4-Kammerblick das Septum und die laterale LV Wand (jeweils 1 Wand/Cineloop) dargestellt. Die Analyse erfolgte off-line mittels Programme System 5 TVI 6.0 und Matlab 6.1 (Package: Speqle 3.75) wie vorbeschrieben.

Um die longitudinale Funktion für den gesamten LV zusammenzufassen, wurden V_S und V_E als maximale Werte gegeben, die in der Regel im lateralen basalen Segment gefunden wurden. Spitzenwerte für ε und für systolische SR weisen keinen baso-apikalen Gradienten auf und konnten deshalb als Mittelwerte aller 12 longitudinalen LV Segmente ausgegeben werden. Für die radiale LV Funktion wurden die Werte des posterobasalen Segment genommen. RV Funktion konnte nur longitudinal ermittelt werden; analog wie für LV wurden für ε und SR Mittelwerte der 3 Segmente berechnet, während V_S und V_E wurden basal gemessen. Die resultierenden MDE/SRI Daten des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14. MDE/SRI Daten der Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung

<u>LV longitudinale Funktion (aus 12 Segmenten):</u>	
ε = LV Mittelwert von Spitzenstrain (%)	$-19,0 \pm 3,4$
SR = LV Mittelwert von systolischen Spitzenwerten der Strain Rate (s^{-1})	$-1,31 \pm 0,30$
V_S = LV systolische Spitzengeschwindigkeit (mm/s)	$65,2 \pm 16,8$
V_E = LV diastolische Spitzengeschwindigkeit (mm/s)	$-82,1 \pm 21,4$
<u>LV radiale Funktion (aus 1 Segment):</u>	
ε = Spitzenwert Strain (%)	
SR = Spitzenwert der systolischen Strain Rate (s^{-1})	$-24,7 \pm 12,3$
V_S = Spitzenwert systolischer Geschwindigkeit (mm/s)	$-1,96 \pm 0,82$
V_E = Spitzenwert diastolischer Geschwindigkeit (mm/s)	$30,6 \pm 10,7$
	$-52,1 \pm 24,9$
<u>RV longitudinale Funktion (aus 3 Segmenten):</u>	
ε = RV Mittelwert von Spitzenstrain (%)	$-28,7 \pm 9,8$
SR = RV Mittelwert von systolischen Spitzenwerten der Strain Rate (s^{-1})	$-1,72 \pm 0,77$
V_S = RV systolische Spitzengeschwindigkeit (mm/s)	$83,6 \pm 19,3$
V_E = RV diastolische Spitzengeschwindigkeit (mm/s)	$-78,8 \pm 15,8$

Die Parameter der longitudinalen RV- und der radialen LV Funktion zeigten keine Beziehung zum Alter. Dahingegen fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Patientenalter und der longitudinalen LV Funktion. Wie in der Abb. 25 gezeigt wird, nahmen die absoluten Werte der systolischen SR, der V_E und V_S proportional mit dem Alter ab. Die altersabhängige longitudinale systolische (SR, V_S) und diastolische (V_E) Funktionsminderung bei Patienten ohne strukturelle kardiale Erkrankung charakterisiert die primäre Alterung des Herzens.

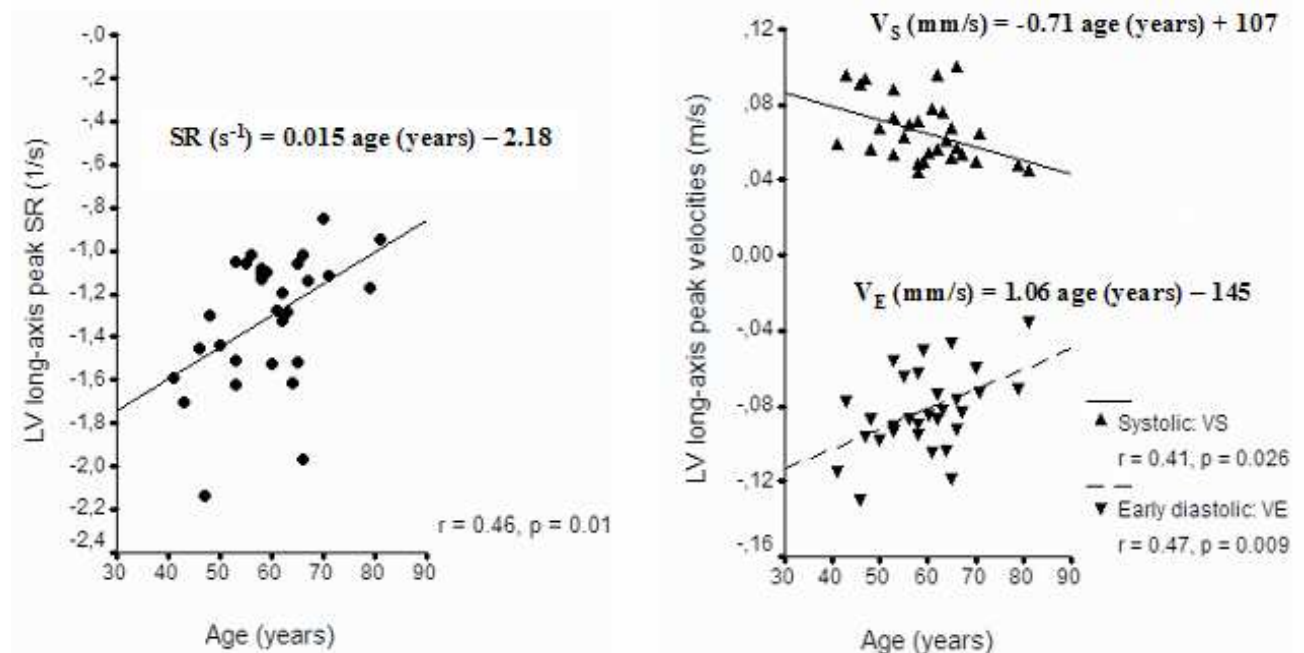


Abbildung 25: Einfluss der primären Alterung des Herzens auf die longitudinale Myokardfunktion: progressive Abnahme der absoluten Spitzenwerte der systolischen Strain Rate (SR: *links*) und ebenfalls Abnahme der systolischen (V_S : *rechts* – positive Werte) und frühdiastolischen (V_E *rechts* – negative Werte) absoluten Spitzengeschwindigkeiten mit zunehmendem Alter.

4.2.2. Physiologischer Wertebereich der mechanischen Synchronizität

Die mechanische Dyssynchronie in der langen Herzachse wurde durch 2 verschie-

dene Methoden gemessen: (1) als zeitliche Verzögerung zwischen den frühesten und spätesten Spitzenwerten der untersuchten Parameter in den basalen und mittleren Segmente verschiedener myokardialer Wände (Abb. 26) und (2) als Standardabweichung des Zeitraums bis zum Erreichen der Spitzenwerte in allen Myokardsegmenten. Um den physiologischen Wertebereich der mechanischen Synchronizität zu definieren, wurde das oben beschriebene Patientenkollektiv ohne erkennbare Herzpathologie untersucht. Die Berechnung der Dyssynchronie wurde gemäß erster Messmethode folgendermaßen durchgeführt:

Für einen bestimmten Parameter x wurde zunächst das Zeitintervall $t(x_i)$ festgelegt, gemessen vom Beginn des QRS Komplexes im registrierten EKG bis zum Erreichen des Spitzenwertes $\max(x_i)$ des jeweiligen Parameters x im Myokardsegment i :

$$t(x_i) = \Delta t [QRS_{EKG} - \max(x_i)]$$

Zur Berichtigung auch geringer Unterschiede der Herzfrequenz zwischen den jeweiligen Aufnahmen der einzeln registrierten Herzwände wurden alle zeitlichen Parameter auf die Herzzykluslänge normalisiert:

$$\overline{t(x_i)} = \frac{t(x_i)}{\sqrt{RR_i}}$$

Dyssynchronie $TD(x)$ des Parameters x kann daher dargestellt werden als:

$$TD(x) = \max_{i=1}^n [\overline{t(x_i)}] - \min_{i=1}^n [\overline{t(x_i)}]$$

Nach Ausschluss der apikalen Segmente ergeben sich $n = 8$ Segmente für den LV (4 Wände mit jeweils 2 Segmenten) sowie $n = 4$ Segmente für den RV (Septum und freie RV Wand).

Myokardiale Dyssynchronie kann durch eine zweite Methode als Standardabweichung (SD, stdev) des Zeitraums bis zum Erreichen des Spitzenwertes des unter-

suchten Parameters gemessen werden:

$$SD(x) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [t(x_i)]^2}$$

Dafür werden im LV alle 12 Segmente und im RV alle 6 Segmente eingeschlossen, wobei also auch die apikalen Segmente berücksichtigt sind.

Unter Verwendung des 4-Wände Modells konnte die Dyssynchronie von Strain (TD-4w_S), Strain Rate (TD-4w_SR), Myokardbewegung oder Displacement (TD-4w_D), systolischer (TD-4w_VS) und früher diastolischer Geschwindigkeiten (TD-4w_VE) gemessen werden. Korrespondierende Parameter im RV wurden bezeichnet als: TD_S, TD_SR, TD_D, TD_VS und TD_VE. Bei Beurteilung der Synchronie mittels Standardabweichung der jeweiligen Parameter wurden in jedem Ventrikel Strain (SD_S), Strain Rate (SD_SR), Myokardbewegung (SD_D) sowie systolische bzw. diastolische Geschwindigkeiten (SD_VS bzw. SD_VE) gemessen.

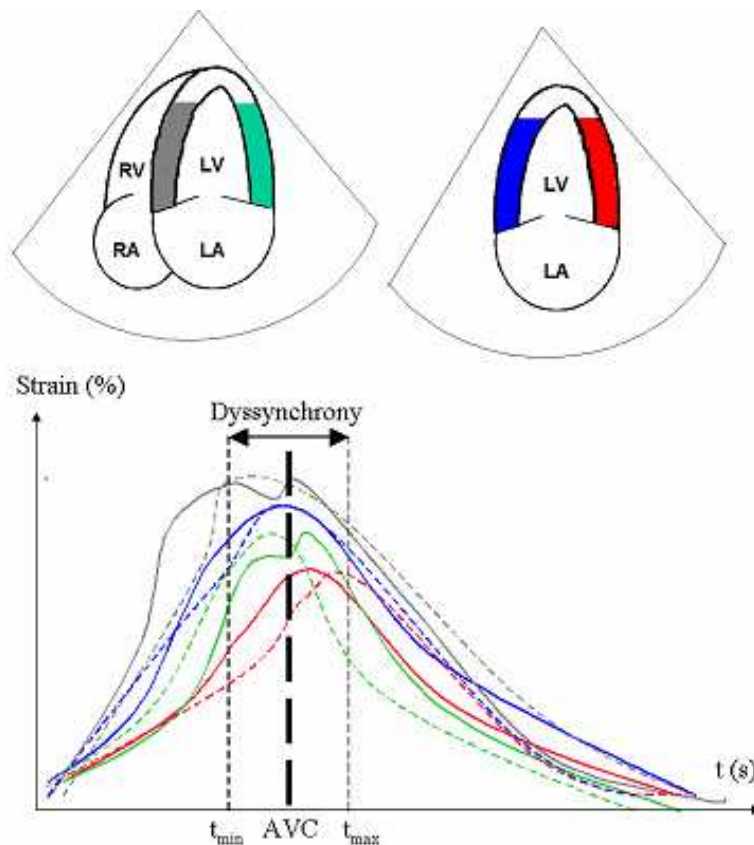


Abbildung 26:

Oben: Schematische Darstellung der echokardiographischen Anlotungen im apikalen 4- (links) bzw. 2-Kammer Blick (rechts).

Unten: Berechnung der Dyssynchronie für Strain anhand der Strain Kurven aus basalen (kontinuierliche Kurve) und medialen Segmentanteilen (gestrichelt) von Septum (grau), lateraler (grün), inferiörer (blau) bzw. anteriorer (rot) Wand. AVC markiert den Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses. In diesem Beispiel wird die maximale Dyssynchronie zwischen Kurvenscheiteln von proximalen Septum (am frühesten) und der mittleren anterioren Wand (am spätesten) gemessen.

Die Ergebnisse beider Messalgorithmen für longitudinale Dyssynchronie von Strain, Strain Rate, Myokardbewegung sowie systolischer und früher diastolischer Geschwindigkeiten zeigt Tabelle 15. Sowohl im LV als auch im RV fanden sich für Dyssynchronie anhand der Standardabweichung signifikant niedrigere Werte verglichen mit der maximalen Zeitspanne zwischen 2 Kurvenscheiteln. Dies wurde vor allem für die Parameter Strain und Strain Rate deutlich. Des Weiteren zeigte RV im Vergleich zum LV einen signifikant höheren Grad an mechanischer Synchronizität.

Tabelle 15: Ergebnisse der Dyssynchronie Messungen (* p < 0,05 zwischen beiden Methoden)

Ventrikel	Mechanische Parameter	Dyssynchronie nach Methode I: <u>Maximale Zeitverzögerung</u> unter den Spitzenwerten der mechanischen Parameter (ausgenommen apikale Segmente)	Dyssynchronie nach Methode II: <u>Standardabweichung des Zeitraums</u> bis zum Erreichen des Spitzenwertes der mechanischen Parameter (alle Segmente einbezogen)
LV	ϵ Strain Rate Displacement V_S V_E	212 ± 108 ms 183 ± 67 ms 110 ± 96 ms 82 ± 47 ms 73 ± 36 ms	84 ± 34 ms * 62 ± 17 ms * 65 ± 36 ms * 40 ± 27 ms * 32 ± 13 ms *
RV	ϵ Strain Rate Displacement V_S V_E	195 ± 15 ms 120 ± 60 ms 42 ± 38 ms 36 ± 36 ms 46 ± 20 ms	99 ± 57 ms * 61 ± 18 ms * 45 ± 28 ms 23 ± 21 ms 28 ± 7 ms *

Die Ergebnisse der Dyssynchronie Messungen sind in der Abb. 27 graphisch dargestellt. Ferner wurde die zeitliche Abfolge kardialer Kontraktion und Relaxation durch Identifizierung derjenigen myokardialen Segmente charakterisiert, in denen die Spitzenwerte von Strain, Strain Rate, Myokardbewegung sowie V_S und V_E sowohl für

den linken als auch rechten Ventrikel ihre Maximalwerte zuerst bzw. zuletzt erreichen.

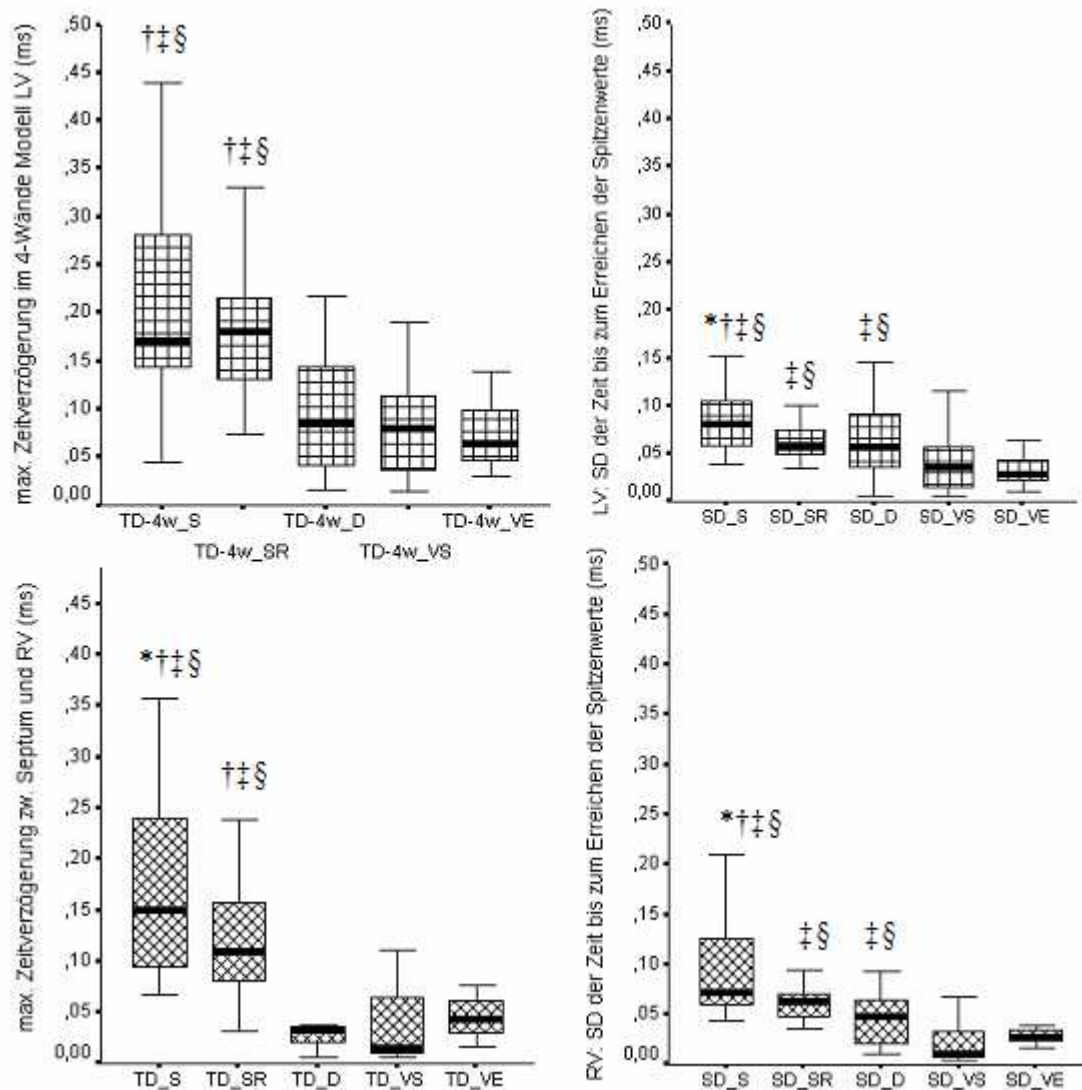


Abbildung 27: Dyssynchronie im linken (oben) und rechten Ventrikel (unten), berechnet nach Methode I (links) und nach Methode II (rechts). $p < 0,05$: vs. SR (*), vs. D (†), vs. V_S (‡) bzw. V_E (§).

Im LV wurden alle 4 myokardiale Wände (septal, lateral, anterior, inferior) zum Vergleich für jeden Parameter herangezogen, während im RV folglich 2 Wände (freie

rechtsventrikuläre Wand und Septum) zur Verfügung standen. Die regionale Verteilung jedes Parameters für zuerst und zuletzt aktivierte Wände im LV zeigt Abb. 28.

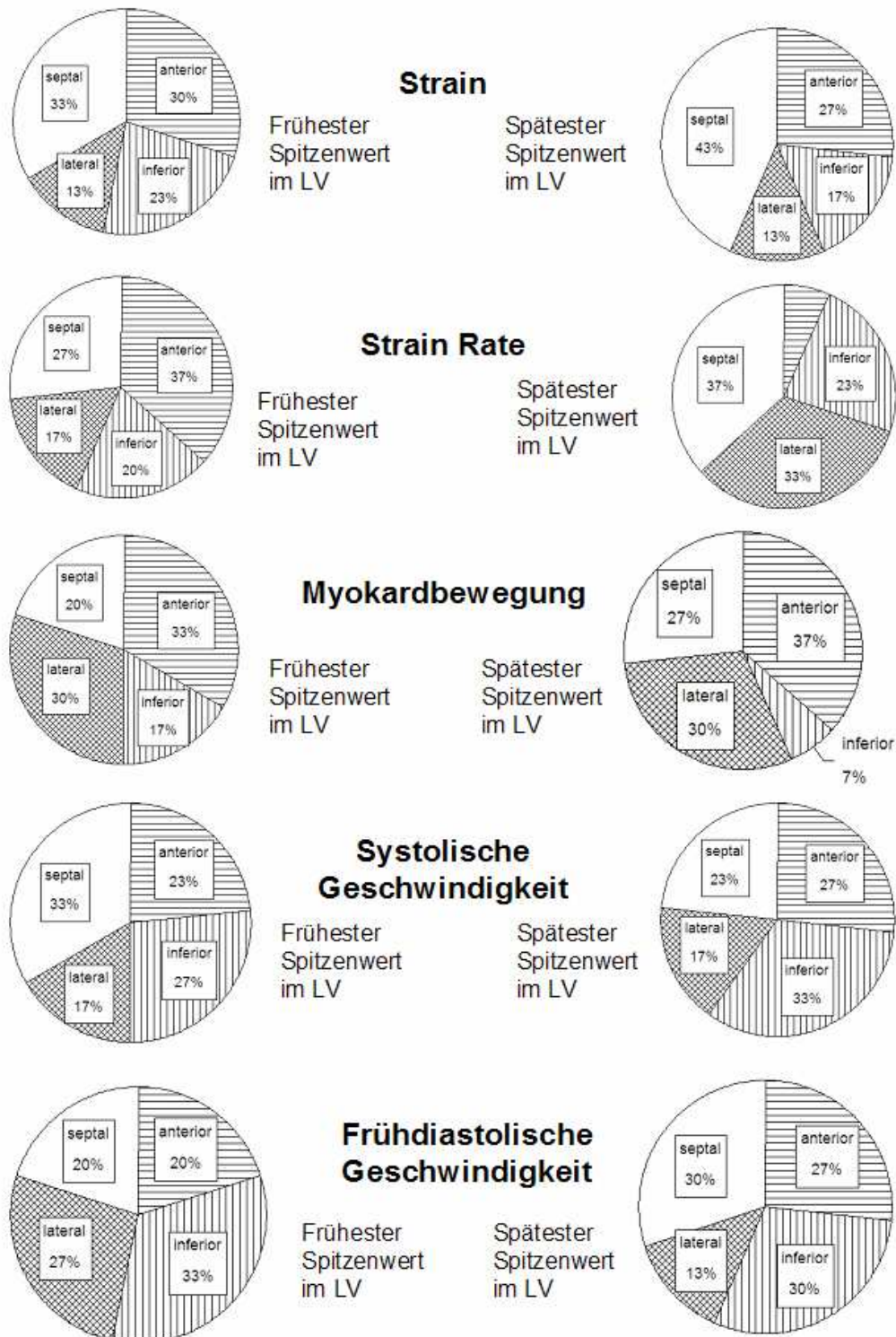


Abbildung 28: Häufigkeit des frühesten bzw. spätesten Auftretens des Maximalwertes für ϵ , SR, D , V_S und V_E in einer bestimmten LV Wand (anterior, inferior, septal und lateral). Es wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Dabei konnte keine statistisch signifikante Korrelation mittels χ^2 Test zwischen einer Wand des linken Ventrikels und dem Auftreten der frühesten bzw. spätesten Maximalwerte für ε , SR, Myokardbewegung oder V_S bzw. V_E nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu steht die Erkenntnis, dass die freie rechtsventrikuläre Wand (Abb. 29) im Regelfall die Maximalwerte während der Kontraktion bzw. Relaxation später erreichte als das Ventrikelseptum. Dies erwies sich als signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) für jeden der im RV untersuchten mechanischen Parameter.

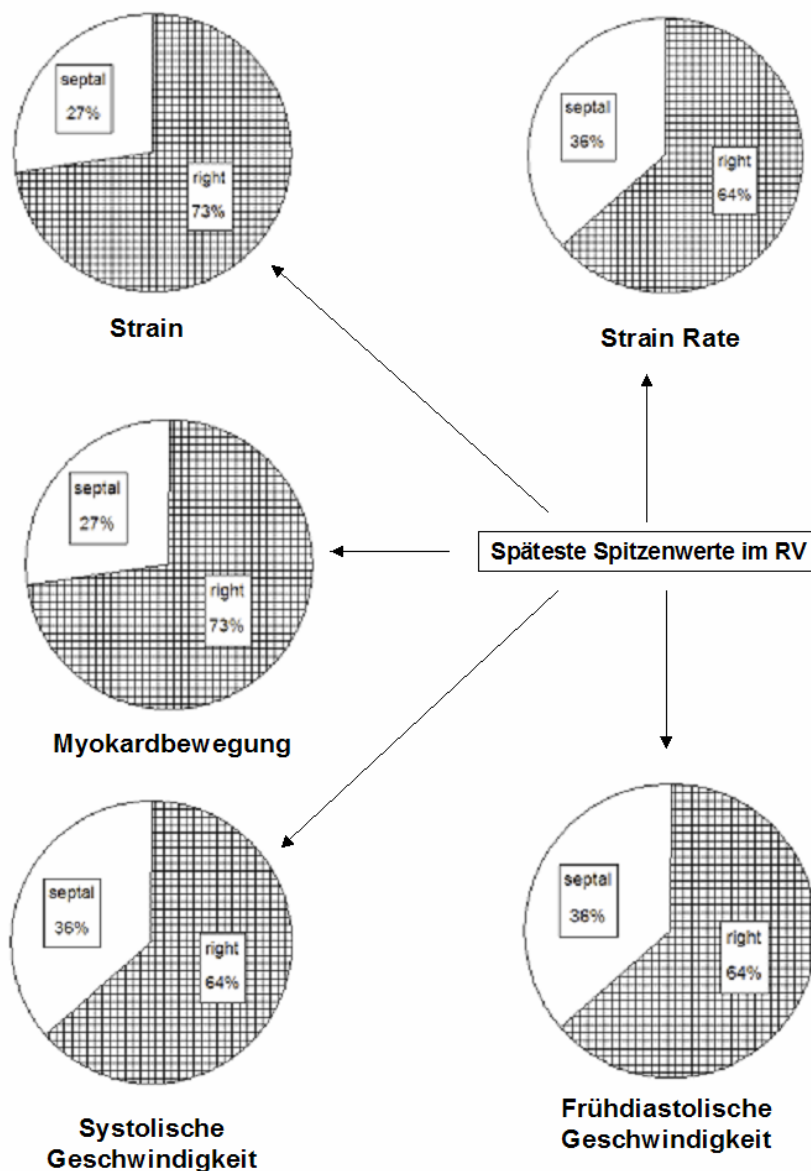


Abbildung 29:

Häufigkeit des frühesten bzw. spätesten Auftretens des Maximalwertes für ε , SR, D, V_S und V_E innerhalb RV (in der freien RV Wand - „right“ – oder im Septum). Für alle Parameter fanden sich die spätesten Spitzenwerte in der freien RV Wand und die frühesten im Septum).

Im linken Ventrikel zeigten sich für die Dyssynchronie der diastolischen Spitzen-Geschwindigkeiten altersabhängige Veränderungen. Dabei nimmt das Ausmaß der Dyssynchronie mit ansteigendem Lebensalter signifikant zu. Dies war von der verwendeten echokardiographischen Aufnahmetechnik unabhängig. So ergaben sich im 4-Wände Modell für TD-4w_VS $r = 0,354$, $p = 0,047$ und für TD-4w_VE $r = 0,380$, $p = 0,032$ (Abb. 30). Bei Betrachtung der Standardabweichungen ergaben sich für SD_VS $r = 0,425$, $p = 0,015$ sowie für SD_VE $r = 0,434$, $p = 0,013$. Im rechten Ventrikel hingegen ergab sich keine signifikante Beziehung zum Lebensalter der Patienten.

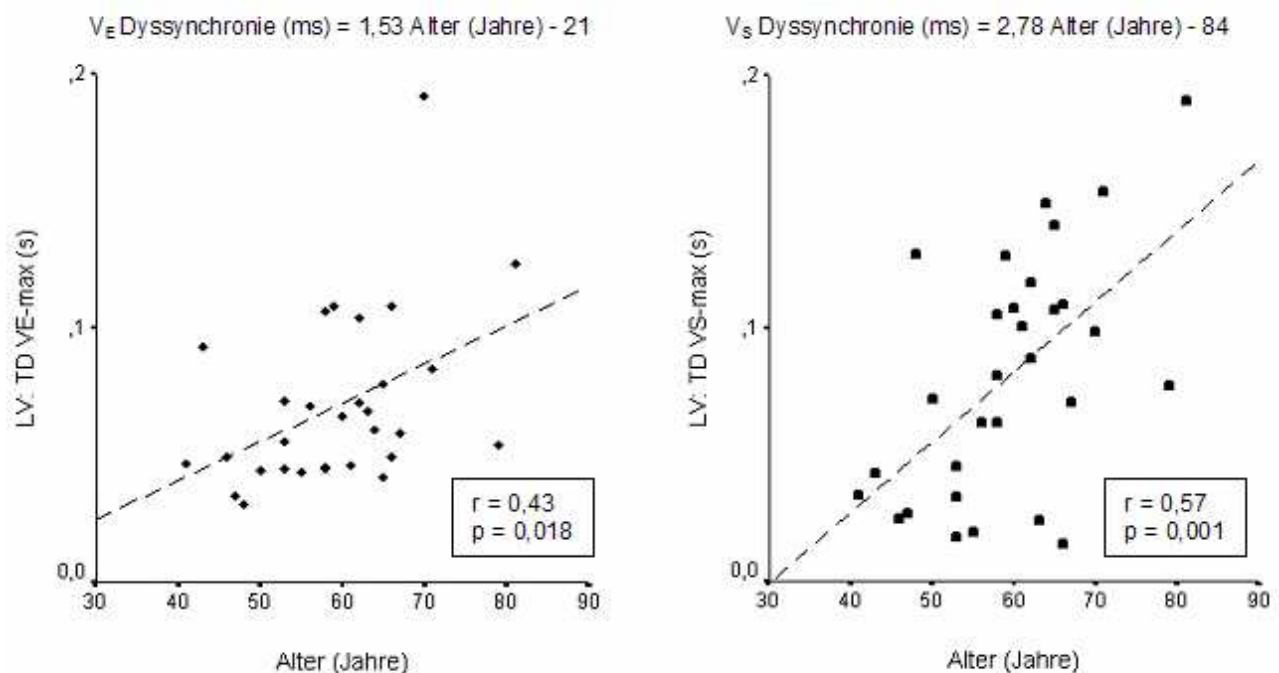


Abbildung 30: Korrelationen zwischen Dyssynchronie der V_E (links) bzw. der V_S (rechts) im linken Ventrikel und dem Lebensalter.

Zudem müssen einige der Methodik zugrunde liegende Limitationen erwähnt werden. Die Eindimensionalität der echokardiographischen Aufnahmen ist bei allen

MDE Studien ein begrenzender Faktor (D'hooge et al., 2002, Weidemann et al. 2002). Des weiteren stellt die nicht zeitgleiche bzw. simultane Aufnahme der einzelnen myokardialen Wände hinsichtlich der Dyssynchronie – Messungen eine Fehlerquelle dar. Zur Minimierung dieser Fehlerquelle wurden die maximal möglichen Abweichungen der Herzfrequenz zwischen den einzelnen Wänden eines Patienten auf $< 5\%$ festgesetzt. Aus dem selben Grund wurden auch die gemessenen Zeitparameter zwischen drei konsekutiven Herzzyklen gemittelt und für die Länge des Herzzyklus korrigiert. Trotz diesen bekannten methodischen Limitationen wurde die konsekutive und jeweils einzelne Aufnahme der Myokardwände bewusst durchgeführt. Dies rührt aus der Tatsache, dass ein kleinstmöglicher Aufnahmesektor eine größtmögliche zeitliche Auflösung (170-199 Bilder/s) garantiert und diese Technik einem größeren Aufnahmesektor mit niedrigerer zeitlicher Auflösung vorgezogen wurde.

4.2.3. Messung der frühdiastolischen radialen Strain Rate als Myokardgeschwindigkeitsgradient: methodische Aspekte

In Gegensatz zu der systolischen SR, ist die Extrahierung der frühdiastolischen SR aus Myokardgeschwindigkeiten in der langen Achse problematisch wegen Artefaktüberlagerung. Prinzipiell ist doch frühdiastolische SR – die synonym mit MVG_E ist – ein bedeutsamer Parameter zur Charakterisierung der Relaxation. Derzeit ist mittels MDE nur die Messung von MVG in den Myokardarealen zuverlässig, die sich in die Schallrichtung bewegen. Praktisch, transthorakal steht nur der posteriore basale LV Wandabschnitt zur Verfügung. Da auch in diesem Bereich die MVG Messung eine relativ hohe Interobserver – Variabilität aufweist, strebten wir eine Optimierung des Messverfahrens zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit dieser Messung. Der

frühdiastolische MVG (MVG_E) wurde bei 50 konsekutiven Patienten von 2 zueinander geblendeten Untersuchern mittels 2 verschiedener Methoden bestimmt: (1) durch anatomischen MDE M-Modus (Abb. 15), wie vorbeschrieben (Pellerin et al., 1999, Palka et al., 1999, Tsutsui et al., 2000) und (2) nach einer schnellen MVG-Schätzung im Farb-MDE B-Bild, mittels 4 Messpunkte: am Endokard, am Epikard und an 2 zusätzlichen Orten innerhalb der Wand (Abb. 31 – links). Diese 4 Punkte wurden manuell verfolgt durch 3 Herzzyklen. MVG_E wurde ermittelt aus der Regressionsgerade zwischen Geschwindigkeiten (V_E) und Distanz zum Endokard mit Hilfe eines angepassten Microsoft Excel Diagramms (Abb. 31 – rechts), wie vorbeschrieben (Shimizu et al., 1998, Tsutsui et al., 2000).

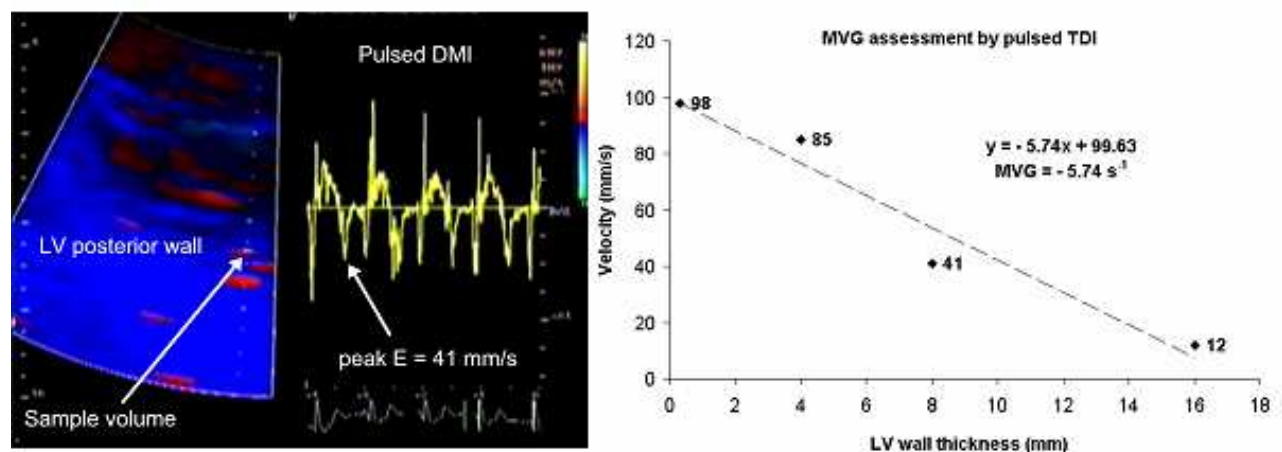


Abbildung 31: Schätzung des MVG mittels 2-dimensionaler Farb-MDE: Messung der V_E an mehreren Punkten innerhalb der posterioren basalen LV Wand (links) und Ermittlung des MVG als x-Quotient der linearen Regression V_E – Distanz zu Endokard (rechts). In dem Beispiel $MVG = -5,74 \text{ s}^{-1}$.

Anschließend wurde der anatomische Farb-MDE M-Modus verwendet wie bei (1) vorbeschrieben, aber in Kenntnis des zu erwartenden Ergebnisbereiches. Eine gute MDE Qualität wurde bei allen 50 Patienten erhalten. Die Messzeiten betrugen durchschnittlich 2 Minuten für Methode 1 (konventioneller Farb-MDE M-Modus) und 4,5

4,5 Minuten für Methode 2 (Farb-MDE M-Modus nach Voreinschätzung durch den 4-Punkt-Algorithmus im Farb-MDE B-Bild).

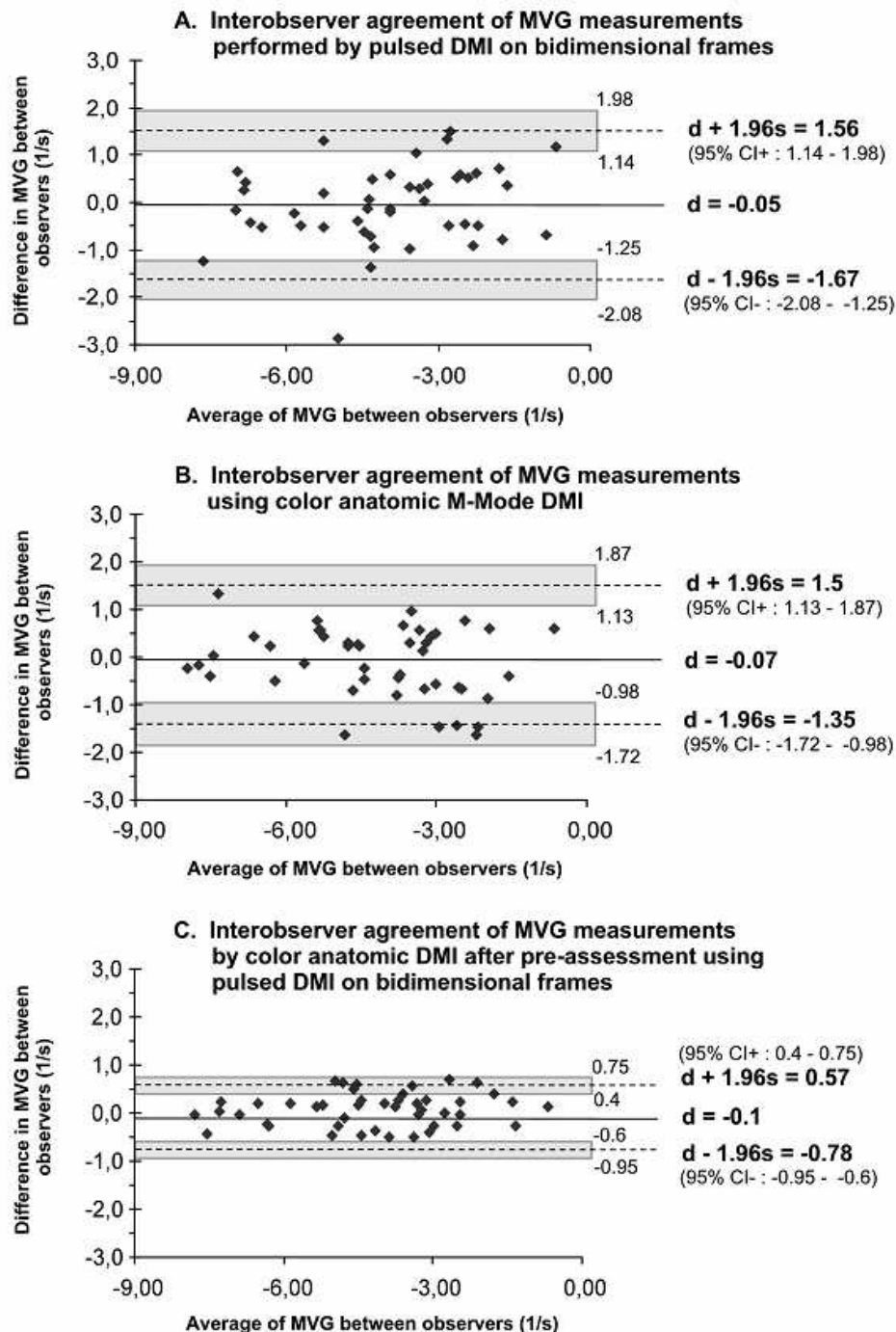


Abbildung 32: Punkt Diagramme der Messunterschiede vs. Messdurchschnitt für MVG_E zwischen 2 unabhängigen Untersuchern. für jede Messmethode: 4-Punkt-Algorithmus im Farb-MDE B-Bild (*oben*: A), Farb-MDE M-Modus (*Mitte*: B) und Farb-MDE M-Modus nach Voreinschätzung im B-Bild (*unten*: C). Die mittlere Differenz zwischen Beobachtungen (d), ihre Agreement Grenzen ($d \pm 1.96s$, wo s = Standardabweichung der Messunterschiede) und die 95% Konfidenzintervalle (CI+, CI-) der Agreement Grenzen demonstrieren den Vorteil der MVG_E Voreinschätzung, wodurch deutlich engere Agreement grenzen erzielt werden können.

Die Variabilität der Beobachtungen (Bland und Altman 1986, 1995) wurde für beide Methoden bestimmt, indem die mittlere Differenz zwischen Beobachtungen (d), ihre Agreement Grenzen ($d \pm 1,96s$, wo s = Standardabweichung der Messunterschiede) und die 95% Konfidenzintervalle der Agreement Grenzen ermittelt wurden (Abb. 32). Methode 2 erbrachte eine signifikante Steigerung der Reproduzierbarkeit der Messungen gegenüber Methode 1 (Agreement Grenzen von $-0,78 \text{ s}^{-1}$ bis $0,57 \text{ s}^{-1}$ vs. $-1,35 \text{ s}^{-1}$ bis $1,5 \text{ s}^{-1}$). Die 95% Konfidenzintervalle waren folgerichtig enger für Methode 1 vs. Methode 2 ($0,95$ bis $0,6 \text{ s}^{-1}$ vs. $-1,72$ bis $0,98 \text{ s}^{-1}$ für die untere Grenze and $0,4$ bis $0,75 \text{ s}^{-1}$ vs. $1,13$ bis $1,87 \text{ s}^{-1}$ für die obere Grenze). Der Quotient der Wiederholbarkeit der Messungen (Bland und Altman, 1995) wurde von $0,69 \text{ s}^{-1}$ auf $1,45 \text{ s}^{-1}$ gebessert durch Einsatz der Methode 2.

Schlussfolgerung dieser methodischen Studie war es, dass eine zusätzliche schnelle Voreinschätzung mittels 4-Punkt-Algorithmus die Reproduzierbarkeit der Messungen des MVG_E signifikant verbessert, ohne wesentlichen Zeitaufwand.

4.2.4. Myokardiale Relaxationreserve unter Belastung

Während die Normbereiche der Ruhewerte für V_E und MVG_E hinreichend untersucht wurden, gibt es bislang keine Daten über das Verhalten der regionalen Myokardrelaxationsparameter unter körperlicher Belastung. Deshalb bestand ein weiteres Ziel unserer Arbeitsgruppe darin, V_E – und generell die regionale diastolische aber auch systolische Myokardfunktion unter ergometrischer Belastung zu untersuchen. Zunächst sollte die Durchführbarkeit MDE unter Belastung geprüft werden und somit später subklinische Stadien der Myokarddysfunktion bei selektionierten Patienten aufgedeckt werden. Da MDE unter Belastung insbesondere durch die Schallqualität

limitiert ist, eignen sich am besten Kinder und junge Patienten mit optimalen Schallbedingungen zu einer solchen Untersuchung.

4.2.4.1. Beurteilung der Myokardfunktion nach Kawasaki Syndrom mit Koronarbeteiligung

Das Kawasaki Syndrom wurde erstmalig 1967 als eine akute febrile Vaskulitis unklarer Ätiologie beschrieben, die typischerweise Säuglinge und Kinder jünger als 4 Lebensjahre befällt. Neben hohem Fieber das charakteristische Krankheitsbild besteht aus Schleimhautentzündungen, Hautexanthem, Konjunktivitis und einer nicht eitrigen zervikalen Adenopathie (Kawasaki et al., 1967, 1974). Die Häufigkeit ist in Europa mit einer Erkrankungshäufigkeit von 10 pro 100 000 Einwohner relativ gering im Vergleich zu Japan, wo etwa 95 Kinder pro 100 000 Einwohner erkranken.

Während der Akutphase entwickeln 25% der Patienten Koronarläsionen, insbesondere proximal gelegene Aneurysmabildungen, wovon ca. 50% spontan verheilen (Kato et al., 1996). Allerdings kann die Koronariitis auch zu thrombotischem Gefäßverschluss, zu residualen Stenosen oder zu frühzeitiger Gefäßsklerose führen (Kato et al., 1992, 1996, Cheung et al., 2004). Neben Myokarddysfunktion wurde in diesen Studien auch über plötzliche Herztodesfälle im Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom berichtet. Die Beziehung zwischen Koronarbeteiligung und regionaler Myokardfunktion bleibt jedoch umstritten, wenn das Ausmaß der Ischämie nachgewiesen durch Dipyridamol Stressechokardiographie (Hijazi et al., 1994, Dahdah et al., 1999) oder Myokarszintigraphie (Paridon et al., 1995, Miyagawa et al., 1998) keine genaue Korrelation zum Schweregrad der Koronarläsionen aufweist.

Ziel unserer Studie war es, die regionale Myokardfunktion nach Aneurysmabildung mittels Belastung MDE/SRI im Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom zu untersuchen und eventuelle funktionelle Korrelate einer residualen Koronarstenose nichtinvasiv herauszufinden. Die Studienteilnehmer wurden retrospektiv aus der Universitätskinderklinik Heidelberg rekrutiert, wo sie im Akutstadium behandelt waren und seitdem ambulant regelmäßig betreut werden. Es konnten 17 Kinder nach ausführlicher Aufklärung einschließlich der Erziehungsberechtigten für die Studie gewonnen werden, die zwischen 1988 und 1998 an einem Kawasaki Syndrom erkrankt waren. Bei allen Kindern war mindestens eine koronarangiographische Kontrolle im Verlauf vorhanden. Als Kontrollgruppe dienten 17 gesunde Kinder, deren Alter und Geschlecht denen der erkrankten Kinder entsprachen.

Patienten und Probanden wurden echokardiographisch einschließlich mittels MDE untersucht. Danach fand ein ergometrischer Belastungstest in halb-liegender Position (Ergoline™, Bitz, Deutschland) bis 1,5 W/kg Körpergewicht für mindestens 5 Minuten statt. Ab der 5. Minute, wurde MDE unter Belastung bei einer stabilen Herzfrequenz durchgeführt. Nach abgeschlossener Bildakquisition, die Kinder wurden über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten klinisch beobachtet und dann entlassen.

Tabelle 16 zeigt die demographischen Charakteristika der 17 Studienpatienten. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 23 Jahren und war im Mittel 11 Jahr. Das Zeitintervall zwischen dem dokumentierten akuten Kawasaki-Syndrom und der Echokardiographie lag bei $10,6 \pm 5,1$ Jahre.

Eine 1-Gefäßerkrankung wurde bei 4 Patienten festgestellt, eine 2-Gefäßerkrankung bei 8 Patienten und 5 Patienten hatten eine 3-Gefäßerkrankung. Die koronarangiographischen Läsionen wurden nach den aktuellen Richtlinien klassifiziert als: Dilatation oder kleines Aneurysma (Durchmesser vergrößert auf 3-4 mm), als mittelgro-

ßes („non-giant“) Aneurysma (mit einem Durchmesser zwischen 4-8 mm) und als großes („giant“) Aneurysma (Durchmesser größer als 8 mm). Koronare Stenosen wurden definiert als eine Reduktion des Gefäßdiameters um mehr als 40%.

Im Verlauf wurden insgesamt 22 Koronararterien ohne Aneurysma oder Stenose gefunden. 20 Koronararterien wiesen ein dauerhaftes Aneurysma auf, wovon 9 eine aneurysma - assoziierte nicht hochgradige ($< 75\%$) Stenose zeigten. Eine hochgradige Stenose ($\geq 75\%$) in der rechten Koronararterie musste bei einer weiblichen Patientin wurde zu einem späteren Zeitpunkt mit einem Bypass versorgt. Ein Patient bot einen funktionellen LAD Verschluss unmittelbar distal von einem großen Aneurysma. Bei diesem Patienten wurde das hypokinetische Septum durch einen großen kollateralen Umgehungskreislauf von Ramus circumflexus und der rechten Koronararterie versorgt. Die angiographischen Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Die 2-dimensionale Echokardiographie zeigt keine Wandbewegungsstörungen außer für den oben genannten Patienten mit einer Hypokinesie des distalen ventrikulären Septum. M-Modus und PW-Doppler Messungen zeigten normale Ergebnisse bei allen Studienpatienten.

Nur Segmente mit guter echokardiographischer Schallqualität wurden für die MDE Datenanalyse verwendet. Longitudinal wurden 250 LV- und 49 RV Segmente ausgewertet, jeweils in Ruhe und unter Belastung (61% LV- und 48 % RV Abdeckung). Für die radiale LV-Funktion wurde für jeden Patienten mindestens ein Segment ausgewertet. Die Wandeinteilung der 250 LV Segmente war: Septum 94 (37,6%), laterale Wand 42 (16,8%), inferiore Wand 77 (30,8%) und anteriore Wand 37 Segmente (14,8%). Die Zahl der verfügbaren Segmente differierten nicht zwischen Patienten (119 LV Segmenten longitudinal, 7 Segmente pro Patient) und der Kontrollgruppe.

Tabelle 16. Koronarläsionen der Patienten mit Kawasaki Syndrom im Akut- und Langzeitverlauf.

Nr.	Alter, Geschlecht	Primärer Koronarbefund	Langzeitverlauf
1	9 Jahre, weiblich	LAD: 1 großes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 verbleibendes Aneurysma und Stenose CX: 1 mittelgroßes Aneurysma
2	5 Jahre, weiblich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma
3	10 Jahre, männlich	LAD: große Aneurysmata CX: große Aneurysmata RCA: mittelgroße Aneurysmata	LAD: mittelgroßes Aneurysma CX: mittelgroßes Aneurysma RCA: mittelgroßes Aneurysma
4	9 Jahre, männlich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma
5	19 Jahre, weiblich	LAD: große Aneurysmata CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 großes Aneurysma und Stenose	LAD: großes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: versorgt mit Mammaria-Bypass
6	18 Jahre, männlich	LAD: große Aneurysmata CX: 1 großes Aneurysma	LAD: großes Aneurysma CX: 1 großes Aneurysma
7	12 Jahre, männlich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma
8	16 Jahre, männlich	LAD: kollateralisierter Verschluss CX: 1 großes Aneurysma RCA: große Aneurysmata	LAD: kollateralisierter Verschluss CX: großes Aneurysma RCA: großes Aneurysma
9	11 Jahre, männlich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma
10	7 Jahre, männlich	LAD: 1 großes Aneurysma	LAD: verbleibendes Aneurysma und Stenose
11	16 Jahre, weiblich	LAD: große Aneurysmata RCA: mittelgroße Aneurysmata	LAD: großes Aneurysma RCA: mittelgroßes Aneurysma
12	6 Jahre, weiblich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma	kein Aneurysma mehr
13	23 Jahre, männlich	LAD: große Aneurysmata CX: große Aneurysmata RCA: große Aneurysmata	LAD: verbleibendes Aneurysma und Stenose CX: verbleibendes Aneurysma und Stenose RCA: verbleibendes Aneurysma und Stenose
14	20 Jahre, männlich	LAD: große Aneurysmata CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: große Aneurysmata	LAD: verbleibendes Aneurysma und Stenose CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: verbleibendes Aneurysma und Stenose
15	9 Jahre, weiblich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma
16	14 Jahre, männlich	LAD: große Aneurysmata CX: 1 großes Aneurysma RCA: große Aneurysmata	LAD: verbleibendes Aneurysma und Stenose CX: 1 großes Aneurysma RCA: verbleibendes Aneurysma und Stenose
17	5 Jahre, weiblich	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma	LAD: 1 mittelgroßes Aneurysma CX: 1 mittelgroßes Aneurysma RCA: 1 mittelgroßes Aneurysma

Die Variabilität der Beobachtung wurde gemessen indem 3 Patienten und 2 gesunde Probanden an 2 unterschiedlichen Terminen untersucht wurden. Wie in Tabelle 17 gezeigt wird, ist die Interobserver Variabilität hoch für die LV radiale Funktion, sowie für die RV Funktion. Diese Daten wurden für weitere Auswertungen ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die segmentalen Parameter der

Tabelle 17. Variabilität der MDE/SRI Messungen unter körperlicher Belastung

Parameter	Variabilität der Messungen					
	longitudinale LV Funktion (42 Segmente)		radiale LV Funktion (8 Segmente)		longitudinale RV Funktion (15 Segmente)	
	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung
ϵ (%)	3 ± 3	3 ± 3	5 ± 3	9 ± 9	6 ± 4	12 ± 8
SR (s^{-1})	$0,21 \pm 0,15$	$0,28 \pm 0,17$	$0,31 \pm 0,19$	$0,71 \pm 1,02$	$0,34 \pm 0,18$	$1,11 \pm 1,05$
V_s (mm/s)	9 ± 8	9 ± 7	10 ± 8	14 ± 10	10 ± 8	18 ± 11
V_E (mm/s)	8 ± 6	9 ± 8	10 ± 8	16 ± 10	10 ± 8	16 ± 12

longitudinalen LV Funktion in Ruhe und unter Belastung als stabil. Die Koronarmorphologie hatte keinen Einfluss auf die Variabilität der Messungen, die nur mit der Segmentlokalisierung und die Belastungsphase assoziiert war.

Alle Patienten zeigten keinerlei Symptome oder Wandbewegungsstörungen unter Belastung. Die MDE/SRI Parameter sind in der Tabelle 18 zusammengefasst. Für die longitudinale segmentale LV Funktion wurden keine signifikante Differenzen im Hinblick auf maximale systolische Strain Rate (SR) und maximalen Strain (ϵ) zwischen Patienten und gesunden Probanden gefunden.

Unter Belastung stieg die maximale systolische SR in allen untersuchten Untergruppen an, während ε sich nicht signifikant veränderte. Es wurde kein gehäuftes Auftreten der post-systolischen Verkürzung (PSS) als Ischämiezeichen unter Belastung (Skulstad et al., 2002, Voigt, Lindenmaier et al., 2003) festgestellt. Die maximalen systolischen Geschwindigkeiten V_s der basalen und mittleren Wand-Segmente zeigte einen signifikanten Anstieg unter Belastung in allen Gruppen (Tabelle 18).

Tabelle 18. MDE/SRI Messungen (* $p < 0,05$ Absolutwertsteigerung vs. Ruhe, $^{\dagger} p < 0,05$ Absolutwertsenkung vs. Ruhe)

Parameter (LV lange Achse)	Kontrollgruppe (131 Segmente)		Kawasaki Syndrom im Langzeitverlauf					
			Kein Aneurysma (34 Segmente)		Aneurysma (51 Segmente)		Nicht hochgradige Stenosierung (22 Segmente)	
	Ruhe	1,5 W/kg	Ruhe	1,5 W/kg	Ruhe	1,5 W/kg	Ruhe	1,5 W/kg
SR (s^{-1})	-1.73 ± 0.76	-2.44 $\pm 1.00^*$	-1.78 ± 0.83	-1.97 $\pm 0.53^*$	-1.87 ± 1.00	-2.41 $\pm 0.83^*$	-1.77 ± 0.74	-2.46 $\pm 0.60^*$
Strain (%)	-22 \pm 9	-25 \pm 10	-24 \pm 11	-23 \pm 8	-23 \pm 8	-25 \pm 8	-25 \pm 6	-27 \pm 6
V_s (mm/s)	39 \pm 19	65 \pm 34 *	43 \pm 30	57 \pm 43 *	41 \pm 23	70 \pm 41 *	32 \pm 25	47 \pm 37 *
- basal	53 \pm 15	80 \pm 31 *	46 \pm 27	61 \pm 40 *	44 \pm 18	81 \pm 41 *	47 \pm 18	64 \pm 32 *
- Mitte	39 \pm 16	63 \pm 33 *	53 \pm 34	58 \pm 35	43 \pm 25	70 \pm 35 *	28 \pm 21	53 \pm 28 *
- apikal	24 \pm 15	48 \pm 30 *	31 \pm 27	50 \pm 56	31 \pm 29	50 \pm 45	14 \pm 24	18 \pm 36
V_E (mm/s)	-90 \pm 35	-111 \pm 45 *	-81 \pm 33	-93 \pm 58 *	-86 \pm 31	-108 \pm 59 *	-77 \pm 34	-59 \pm 56 †
- basal	-114 \pm 20	-138 \pm 31 *	-89 \pm 40	-98 \pm 53	-101 \pm 28	-129 \pm 46 *	-95 \pm 29	-88 \pm 31 †
- Mitte	-93 \pm 30	-120 \pm 35 *	-85 \pm 30	-102 \pm 56 *	-91 \pm 26	-111 \pm 60 *	-75 \pm 28	-57 \pm 57 †
- apikal	-64 \pm 35	-75 \pm 44 *	-63 \pm 18	-75 \pm 69	-64 \pm 26	-79 \pm 64 *	-59 \pm 35	-21 \pm 66 †

Die frühdiastolischen Geschwindigkeiten V_E zeigten einen signifikanten Anstieg im absoluten Wert unter Belastung in nahezu allen Segmenten, außer in denen, die eine Stenose aufwiesen (Abb. 33). In der Tat fand sich für Myokardsegmente mit aneurysma-assoziierten Stenosen der zuführenden Gefäße ein signifikanter Abfall der maximalen diastolischen Geschwindigkeiten unter Belastung (Abb. 34). Dieses Ergebnis war ungeachtet von der Lokalisation in der basalen, mittleren oder apikalen Region. Bei der ROC Analyse zur Prädiktion einer Koronarstenose zeigten Absolutwerte von $V_E < 90$ mm/s unter Belastung eine Stenose der zuführenden koronaren Arterien mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 64% an. Dies ergab eine unter ROC Kurve (AUC) von 0,743 ($p < 0,001$, 95% Konfidenzintervall von 0,641 zu 0,845, Abb. 35). Ähnlich zeigt ein Abfall in dem absoluten Wert von V_E unter Belastung eine koronare Stenose mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 71% voraus ($p < 0,001$, AUC 0,742, 95% Konfidenzintervall von 0,621 zu 0,863 – Abb. 34).

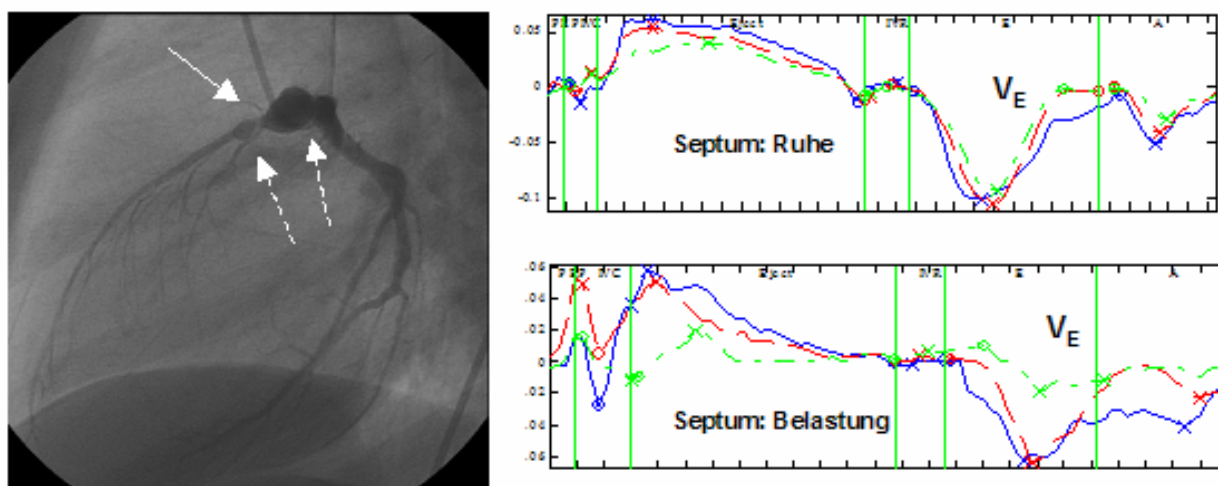


Abbildung 33: Beispiel (9 J., weiblich). Links: Angiographie der linken Kranzarterie nach Kawasaki Syndrom (90° LAO, 2 LAD Aneurysma – gepunktete Pfeile -, 1 CX Aneurysma, eine LAD Stenosierung – voller Pfeil - zwischen LAD-Aneurysmata). Rechts: Myokardgeschwindigkeitsprofile im Septum (basal: blau, Mitte: rot, apikal: grün) in Ruhe (oben) und bei Belastung (unten). Die Messskala soll beachtet werden (Ruhe: -0,1 m/s – 0,05 m/s, Belastung: -0,6 – 0,6 m/s). V_E sinkt unter Belastung in allen Segmenten.

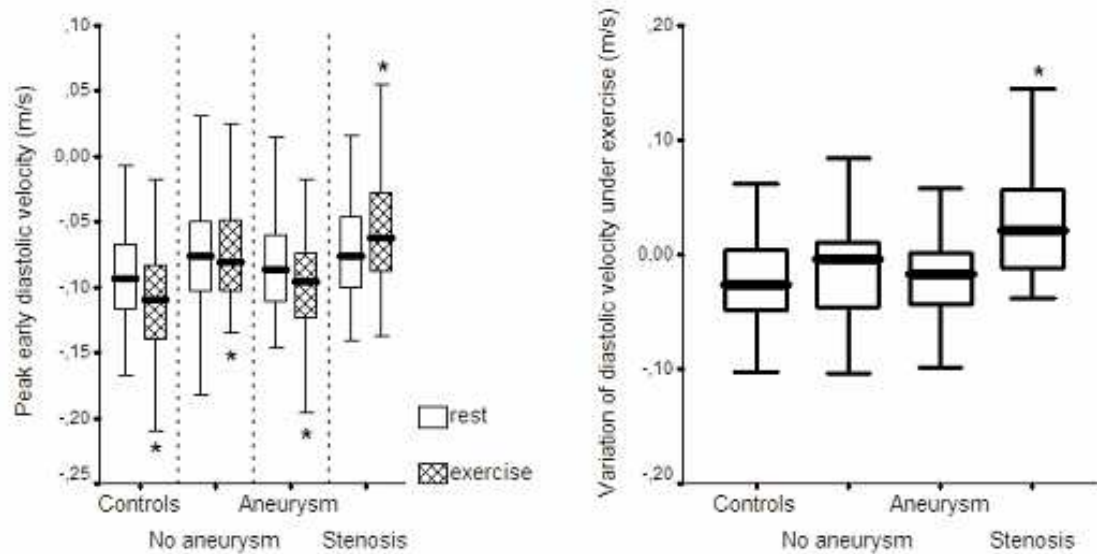


Abbildung 34: Box und Whisker Diagramme der V_E (links) und der V_E Variation Ruhe-Belastung (rechts). In der Untergruppe LV Segmente versorgt von Koronararterien mit aneurysma-assoziierten Stenosen zeigen sich signifikant (* $p < 0.05$) niedrigere Belastung V_E und eine negative V_E Variation im Vergleich zu den restlichen Segmenten.

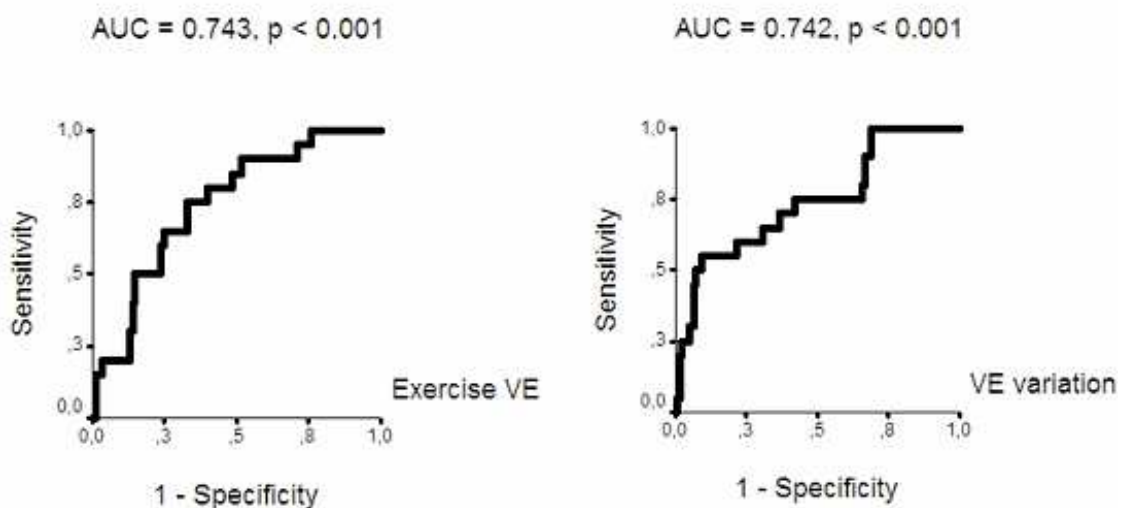


Abbildung 35: ROC Diagramme für die Voraussage von aneurysma-assoziierten Stenosen der zuführenden Koronararterien der V_E (links) und der V_E Variation Ruhe-Belastung (rechts). Beide Parameter ermöglichen eine statistisch signifikante Prädiktion.

Fazit: Belastung MDE ermöglichte durch Aufdeckung einer regionalen Relaxationsstörung eine nichtinvasive Prädiktion der residualen Koronarstenosen bei Kindern und Jugendlichen im Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom.

4.2.4.2. Beurteilung der Myokardfunktion nach operativer Korrektur der Transposition großer Arterien durch Vorhofumkehr

Vor 1990 wurden die meisten Kinder mit angeborener Transposition der großen Arterien (TGA) in den ersten Lebensjahren einer Vorhofumkehroperation nach Mustard oder nach Senning Technik unterzogen (Mustard et al., 1964, Senning et al., 1959). Mittlerweile haben die meisten Patienten das Erwachsenenalter erreicht und entwickelten eine Dysfunktion des systemischen RV in 10–30% der Fälle (Roos-Hesselink et al, Moons et al., 2004). Das Auftreten einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz war signifikant assoziiert mit plötzlichem Herztod, insbesondere unter körperlicher Belastung (Kammeraad et al, 2004). Ein operatives Verfahren in 2 Sitzungen (zunächst Vorhofumkehr, dann später Re-Orientierung der großen Arterien) wurde vorgeschlagen (Cochrane et al., 1993, Van Son et al., 1996), aber die Mortalität nach der zweiten Operation und ihre Langzeitergebnisse waren enttäuschend (Mavroudis et al., 2000, Poirier et al., 2004). Überraschenderweise versagte der LV unter der neuen hämodynamischen Bedingungen als Systemventrikel häufig, auch nach vorausgegangener Präkonditionierung durch eine Bandligatur der Lungenarterie. 2003 beschrieben Gorenflo et al. auf Myokardbiopsien morphologische Veränderungen des LV nach Vorhofumkehr für TGA, die zum Teil die Inkapazität des LV, den systemischen Kreislauf zu bedienen, erklären können.

Ziel unserer Studie war es, die regionale und globale Myokardfunktion des subaortalen (systemischen, SysV) und subpulmonalen (PuV) Ventrikels mittels MDE/SRI in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patienten im Langzeitverlauf nach Vorhofumkehroperation für TGA zu untersuchen.

Die Studienpopulation bestand aus 24 Patienten im Alter von 12-33 Jahren, die in den ersten 2 Lebensjahren einer Senning oder Mustard Operation zur Korrektur der TGA ohne Bandligatur der Lungenarterie zwischen 1970 und 1993 unterzogen wurden. Kein Patient wurde re-operiert für Baffle - Rekonstruktion oder arterielle Umkehroperation. 10 gesunde Individuen im Alter von 23 ± 4 Jahre, darunter 8 männliche Probanden, bildeten die Vergleichsgruppe. Die klinischen Daten der TGA Patienten sowie die letzten invasiven Messungen, die maximal 2 Jahre zurück lagen sind in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19. TGA Patienten: klinische Daten und invasive Messungen

	Alle TGA (n = 24)	TGA		
		NYHA I (n = 10)	NYHA II (n = 11)	NYHA III (n = 3)
Alter (Jahre)	20 ± 6	$18,6 \pm 5,8$	$22,1 \pm 5,5$	$16,7 \pm 7,2$
Männliches Geschlecht	18 (75%)	7 (70%)	9 (82%)	2 (67%)
Operation: - Mustard	12 (50%)	6 (60%)	5 (46%)	1 (33%)
- Senning	12 (50%)	4 (40%)	6 (54%)	2 (67%)
Komplexe TGA	7 (29%)	2 (20%)	2 (18%)	3 (100%) *†
Herzindex (l/min/m ²)	$2,9 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,2$
Lungenkapillardruck (mm Hg)	14 ± 7	13 ± 4	11 ± 2	29 ± 5 *†
Systolischer Lungenarteriendruck (mm Hg)	27 ± 11	26 ± 9	22 ± 8	44 ± 12 *†
Diastolischer Lungenarteriendruck (mm Hg)	11 ± 7	9 ± 4	10 ± 5	21 ± 5 *†
RV enddiastolischer Druck (mm Hg)	9 ± 5	7 ± 3	8 ± 3	18 ± 9 *†
Schrittmacher	8 (33%)	1 (10%)	4 (36%)	3 (100%) *†
- VVI		0	3	2
- DDD		1	1	1
ACE Hemmer	6 (25%)	1 (10%)	2 (18%)	3 (100%) *†

Die Belastungstoleranz wurde mittels Einteilung in NYHA (New York Heart Association) Klassen ermittelt. Eine Fahrradergometrie in halb-liegender Position (Ergoline GmbH, Bitz, Germany) mit 1- und 2 W/kg Körpergewicht (5 Minuten pro Belastungs-

stufe) wurde bei allen Studienteilnehmern angestrebt. Ab der 3. Minute jeder Belastungsstufe wurde MDE bei einer stabilen Herzfrequenz durchgeführt. Patienten wurden 30 Minuten nach Beendigung des Belastungstestes klinisch beobachtet und dann entlassen. MDE wurde nur longitudinal aus apikalem 4-Kammer-Blick durchgeführt. Das Septum, die freie anatomische RV Wand und die laterale anatomische LV Wand wurden als 1 Wand / Cineloop mit 180-199 Bildern/Sekunde erfasst (Abb. 36).

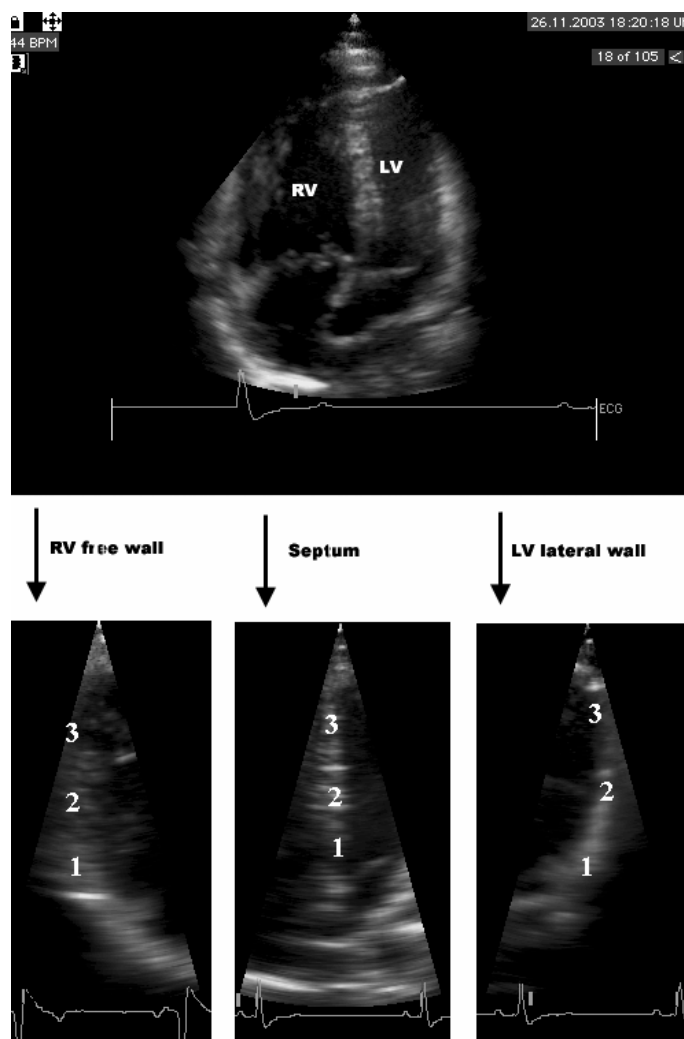


Abbildung 36:

Beispiel zur echokardiographischen Datenakquisition bei einem TGA Patienten:

Beginnend vom apikalen 4-Kammer-Blick (*oben*) werden separat die freie Wand des anatomischen RV (*links unten*), das Septum (*Mitte unten*) und die laterale Wand des anatomischen LV (*rechts unten*) mit hoher Bilderrate (180-199 Bilder/s) gescannt und als Farb MDE Cineloops digital gespeichert.

Die longitudinale Myokardfunktion wurde analysiert off-line in jeweils 3 Segmenten für jede Wand (1: *basal*, 2: *Mitte*, 3: *apikal – unten*) mit einem Offset von 10 mm.

Kein TGA Patient wies eine Baffle Obstruktion auf. Die Druckgradienten über die Pulmonalklappe lagen bei allen Patienten im Normbereich (mittlerer Gradient von

4,4 ± 2,8 mm Hg). Dieser Befund schließt eine Pulmonalklappenstenose aus. Der einzige signifikant Unterschied zwischen Mustard- und Senning Patienten war eine niedrige mitrale A Geschwindigkeit in der Mustard Gruppe (37 ± 11 vs. 57 ± 19 cm/s, $p = 0,006$). Echokardiographische Daten der TGA Patienten sind in der Tabelle 20 gezeigt. Die gesunde Vergleichsgruppe wies keinen pathologischen echokardiographischen Befund aus.

Tabelle 20. TGA Patienten: echokardiographische Messungen (* $p < 0.05$ vs. NYHA I, † $p < 0.05$ vs. NYHA II)

Parameter	Alle TGA (n = 24)	TGA		
		NYHA I (n = 10)	NYHA II (n = 11)	NYHA III (n = 3)
RV enddiastolischer Diameter (mm)	51 ± 7	50 ± 8	50 ± 5	55 ± 13
RV Wanddicke (mm)	10,9 ± 2,5	11 ± 2,7	11,1 ± 2,6	9,8 ± 1,0
RV 2-dimensionale EF (%)	48 ± 6	47 ± 7	50 ± 3	39 ± 5
Trikuspidalinsuffizienz	20 (83%)	7 (70%)	10 (91%)	3 (100%)
- milde	19 (79%)	6 (60%)	10 (91%)	3 (100%)
- schwer	1 (4%)	1 (10%)	-	-
Trikuspidale E (cm/s)	91 ± 23	94 ± 26	82 ± 19	108 ± 15
Trikuspidale A (cm/s)	50 ± 26	64 ± 29	45 ± 18	25 ± 6*†
Trikuspidaler E/A Quotient	2,3 ± 1,4	1,8 ± 0,9	2,2 ± 1,3	4,5 ± 0,9*†
Trikuspidale V _P (cm/s)	61 ± 17	70 ± 17	56 ± 13	35 ± 10*†
LV enddiastolischer Diameter (mm)	38 ± 5	38 ± 4	39 ± 6	35 ± 4
LV laterale Wanddicke (mm)	8,3 ± 1,4	8,2 ± 1,2	8,4 ± 1,8	8,1 ± 0,5
Septumdicke (mm)	10,0 ± 1,6	9,6 ± 1,6	10,5 ± 1,8	9,6 ± 1,4
LV Masse Index (g/m ²)	67 ± 25	64 ± 25	71 ± 27	58 ± 30
LV M-Modus EF (%)	67 ± 14	73 ± 15	66 ± 13	55 ± 10
LV 2-dimensionale EF (%)	63 ± 8	65 ± 8	62 ± 6	64 ± 14
Mitrale E (cm/s)	96 ± 23	101 ± 20	94 ± 27	88 ± 22
Mitrale A (cm/s)	46 ± 18	42 ± 15	49 ± 17	50 ± 32
Mitraler E/A Quotient	2,4 ± 1,0	2,8 ± 1,3	2,1 ± 0,8	2,2 ± 1,0
Mitrale V _P (cm/s)	69 ± 28	72 ± 29	62 ± 28	92 ± 18

Patienten in der NYHA Klasse III zeigten ein typisch "restriktives" Trikuspidalprofil mit einem hohen E/A Verhältnis ($4,5 \pm 0,9$) und niedriger A Geschwindigkeit (25 ± 6 cm/s) im Vergleich zu NYHA I (E/A: $1,8 \pm 0,9$, A: 64 ± 29 cm/s) und NYHA II (E/A: $2,2 \pm 1,3$, A: 45 ± 18 cm/s) Untergruppen ($p < 0,05$). Ein anderes Zeichen einer diastolischen Dysfunktion des systemischen Ventrikels bei NYHA III Patienten war die niedrige V_P des Trikuspidaleinstroms (35 ± 10 cm/s vs. 70 ± 17 cm/s für NYHA I und 56 ± 13 cm/s für NYHA II, $p < 0,05$). Weder der Diameter noch die EF beider Ventrikel oder die Mitraleinstromparameter wiesen eine signifikante Beziehung zur NYHA Klasse auf.

20 aus 24 TGA Patienten beendeten die 1 W/kg Stufe, wobei 4 Patienten (2: NYHA I, 2: NYHA II) brachen den Stresstest ab, weil sie in halb-liegender Position schlecht treten konnten. Bei 2 W/kg, 5 weitere Patienten (2: NYHA III, 2: NYHA II und 1: NYHA I) brachen die Belastung wegen Dyspnoe und peripherer Erschöpfung ab. Alle TGA Patienten, einschließlich die Schrittmacherträger wiesen Sinusrhythmus während der gesamten Untersuchung auf. Das Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten während ergometrischer Belastung war normal (Tabelle 21).

Die Durchführbarkeit der MDE Bildakquisition in Ruhe war 100% für alle Zielsegmente. Bei 1 W/kg betrug sie 97% für Septum und den anatomischen RV bzw. 100% für anatomischen LV. Bei 2 W/kg MDE konnte für 100% der Septa und jeweils für 87% der RV- und LV Wände durchgeführt werden.

Für jede Wand wurden die Myokardspitzengeschwindigkeiten V_S , V_E , V_A als Höchstwerte der basalen Segmente angegeben. Dahingegen konnten Deformationsparameter ϵ und SR, die keinen baso-apikalen Unterschiede grundsätzlich aufweisen, als Mittelwerte zwischen den 3 Wandsegmenten gemittelt werden. Verglichen wurden jeweils SysV und PulV zwischen TGA Patienten und gesunden Pro-

banden, in Ruhe und unter Belastung. Die Ergebnisse der longitudinalen MDE- (V_s , V_E , V_A) und SRI (ε , SR) Messungen sind in der Tabelle 21 zusammengefasst und graphisch in Abb. 37 für SysV und Abb. 38 für PulV dargestellt.

Tabelle 21. MDE/SRI Messungen der TGA Patienten und gesunden Probanden: (* $p < 0,05$ vs.

Probanden bei gleicher Belastungsstufe, $^\dagger p < 0,05$ vs. Ruhe, $^\ddagger p < 0,05$ vs. 1 W/kg)

	Probanden			TGA Patienten		
	Ruhe	1 W/kg	2 W/kg	Ruhe	1 W/kg	2 W/kg
Belastungstest						
Personenzahl	10	10	10	24	20	15
Herzfrequenz (S/min)	76 \pm 15	105 \pm 13 †	131 \pm 15 ‡	65 \pm 10 *	99 \pm 17 *†	125 \pm 17 ‡
Blutdruck syst./diast. (mmHg)	111 \pm 11/ 70 \pm 3	121 \pm 8 / 72 \pm 6	151 \pm 7 † / 77 \pm 9	122 \pm 11 / 73 \pm 3	136 \pm 11 / 72 \pm 7	146 \pm 6 † / 75 \pm 7
V_E (mm/s)						
SysV	-83 \pm 34	-133 \pm 24 †	-180 \pm 43 ‡	-47 \pm 23 *	-47 \pm 29 *	-73 \pm 35 *‡
Septum	-72 \pm 10	-113 \pm 15 †	-148 \pm 39 ‡	-59 \pm 24	-53 \pm 16 *	-67 \pm 31 *
PulV	-78 \pm 29	-133 \pm 37 †	-173 \pm 55 †	-78 \pm 38	-73 \pm 23 *	-75 \pm 19 *
V_A (mm/s)						
SysV	-29 \pm 19	-56 \pm 28 †	-104 \pm 84 †	-19 \pm 9 *	-23 \pm 25 *	-42 \pm 25 *†
Septum	-36 \pm 14	-59 \pm 20 †	-63 \pm 21 †	-15 \pm 8 *	-24 \pm 16 *	-51 \pm 34 ‡
PulV	-57 \pm 24	-96 \pm 32 †	-132 \pm 59 †	-15 \pm 11 *	-33 \pm 25 *	-65 \pm 33 *‡
V_s (mm/s)						
SysV	87 \pm 44	116 \pm 40	140 \pm 39 †	46 \pm 27 *	41 \pm 31 *	60 \pm 37 *
Septum	64 \pm 17	77 \pm 28	94 \pm 29 †	34 \pm 13 *	34 \pm 21 *	62 \pm 28 *‡
PulV	71 \pm 22	104 \pm 33 †	124 \pm 65 †	67 \pm 27	79 \pm 44	129 \pm 49 ‡
Strain (%)						
SysV	-14 \pm 3	-18 \pm 5	-19 \pm 4 †	-15 \pm 6	-10 \pm 4 *†	-15 \pm 4 *‡
Septum	-23 \pm 5	-24 \pm 5	-28 \pm 5	-20 \pm 6	-19 \pm 7	-21 \pm 7 *
PulV	-28 \pm 7	-34 \pm 9	-38 \pm 14	-17 \pm 5 *	-16 \pm 5 *	-18 \pm 5 *
Systolische SR (s$^{-1}$)						
SysV	-2.00 \pm 0.91	-1.91 \pm 0.36	-2.04 \pm 0.39	-1.26 \pm 0.58*	-1.84 \pm 0.65 †	-2.22 \pm 0.29 ‡
Septum	-1.35 \pm 0.52	-1.82 \pm 0.49 †	-2.32 \pm 0.62 †	-1.57 \pm 0.62	-1.74 \pm 0.67	-2.50 \pm 0.49 ‡
PulV	-2.25 \pm 0.81	-2.04 \pm 0.41	-2.52 \pm 1.33	-1.50 \pm 0.64*	-1.74 \pm 0.77	-2.64 \pm 0.69 ‡

Das physiologische Verhalten der MDE Parameter unter submaximaler Belastung bestand aus einem deutlichen Anstieg der systolischen und diastolischen Geschwindigkeiten gegenüber den Ruhewerten, wie in der Probandengruppe (> 100% bei 2 W/kg, Septum mehr als LV und RV). Die Deformationsparameter ε und SR zeigten auch eine zunehmende Tendenz bei 2 W/kg, jedoch nicht immer signifikant.

Die Ruhewerte im SysV für SR, V_S , V_E und V_A waren signifikant niedriger bei TGA Patienten als in der Kontrollgruppe. Im PulV, ε , SR und V_A hatten niedrige Ruhewerte in der TGA Gruppe, während V_E und V_S lagen im Normbereich.

TGA Patienten wiesen bei jeder Belastungsstufe niedrigere ε Werte als die Probanden auf. Dennoch trat eine typische Ischämiereaktion, die als pathologische post-systolische Verkürzung (Skulstad et al., 2002, Voigt, Lindenmaier et al., 2003) zu erkennen ist, nicht auf. Trotz niedriger Ruhewerte zeigte SR ein Steigerungspotential unter Belastung und erreichte in der TGA Gruppe bei 2 W/kg für beide Ventrikel Werte vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

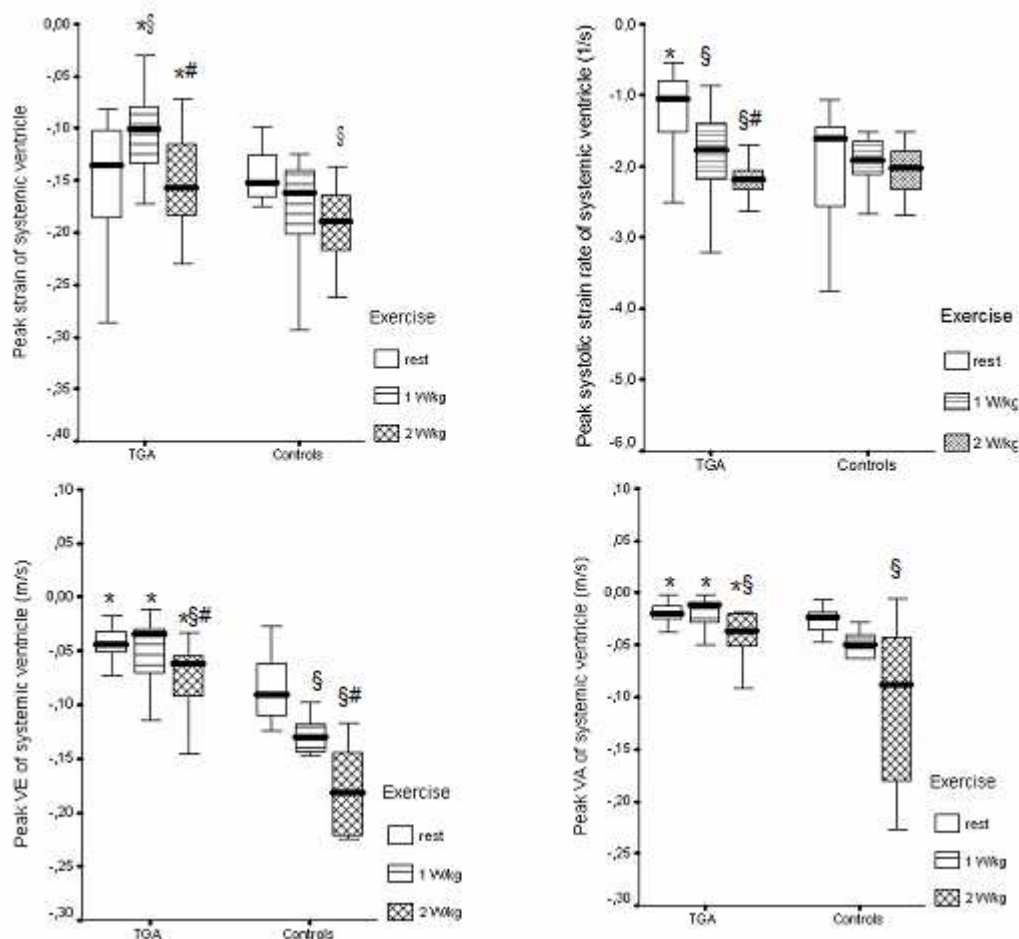


Abbildung 37: Box und Whisker Diagramme der MDE/SRI Messungen des systemischen Ventrikels: ε (oben links), systolische SR (oben rechts), V_E (unten links) und V_A (unten rechts). $p < 0,05$: * TGA vs. Probanden bei gleicher Belastungsstufe, § vs. Ruhewerte, bzw. # vs. 1 W/kg innerhalb gleicher Untergruppe.

In Gegensatz zu SysV, V_S war nicht signifikant unterschiedlich im PulV unter Belastung zwischen Patienten und Probanden. Der auffälligste Unterschied zwischen TGA Patienten und Probanden wurde für V_E gefunden, welche unter Belastung im SysV geringfügig stieg und blieb praktisch konstant bis 2 W/kg in Septum and PulV. V_A stieg zwar bei TGA Patienten bis 2 W/kg in allen Wänden, blieb aber bei jeder Belastungsstufe deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe.

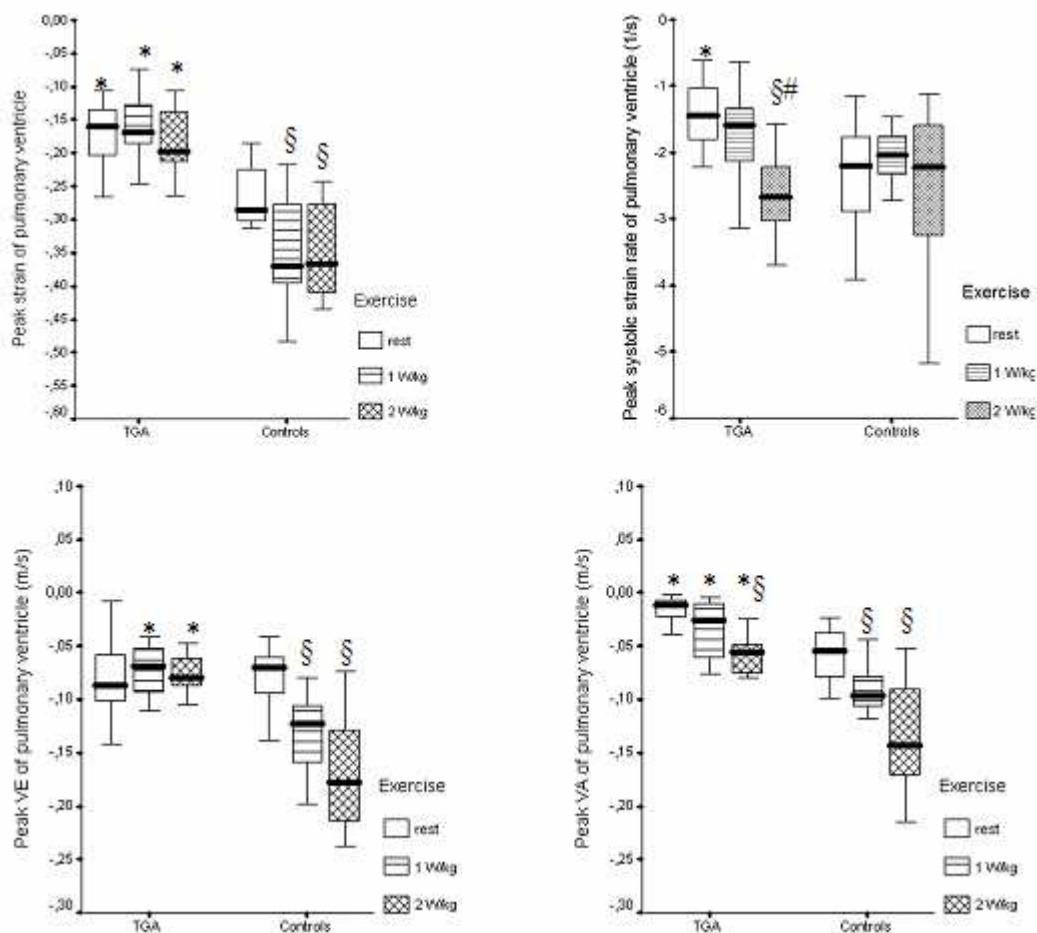


Abbildung 38: Box und Whisker Diagramme der MDE/SRI Messungen des subpulmonalen Ventrikels: ϵ (oben links), systolische SR (oben rechts), V_E (unten links) und V_A (unten rechts). $p < 0.05$: * TGA vs. Probanden bei gleicher Belastungsstufe, § vs. Ruhewerte, bzw. # vs. 1 W/kg innerhalb gleicher Untergruppe.

Fazit: eine drastisch verminderte Relaxationsreserve unter Belastung insbesondere im subpulmonalen Ventrikel wurde als typisches Merkmal der Myokarddysfunktion bei TGA Patienten nach Vorhofumkehroperation identifiziert.

5. Klinische Bedeutung und Perspektiven

5.1. Nichtinvasive Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks: praktische Vorgehensweise

Stand der Kenntnisse

Eine nichtinvasive und reproduzierbare Einschätzung des LV diastolischen Drucks ist ein wichtiges klinisches Ziel im kardiologischen Alltag, denn ein erhöhter Füllungsdruck ein fortgeschrittenes Stadium der zugrundeliegenden Herzerkrankung signalisiert und darüber hinaus signifikant mit einem gehäuftem Auftreten klinischer Dekompensationen und mit eingeschränkter funktioneller und vitaler Prognose assoziiert ist (Gianuzzi et al., 1996, Pinamonti et al., 1997, Moller J, Sondergaard E, Poulsen et al., 2000). In vielen Studien, von denen die wichtigsten unten angeführt sind, wurde die Wertigkeit verschiedener MDE- und konventioneller Doppler Parameter als Surrogat für LVEDP, $LV_{\text{prä-A}}P$ oder den Lungenkapillardruck evaluiert. Trotz anwesender Datenlage vermisst werden noch aus klinischer Sicht: (1) methodische umfassende Studien, die nicht nur einen einzigen Parameter validisieren, sondern mehrere Parameter in relevanten Patientenkollektiven gegeneinander vergleichen, und (2) longitudinale Studien mit prognostischer Aussage.

Kombinierte pulmonalvenöse- und mitrale Dopplermessung: ΔPV_{R-A}

Bereits 1993 wurde von Rossvoll und Hatle eine Beziehung zwischen $LV_{\text{prä-A}}P$, der dem mittleren atrialen Druck vor der Vorhofsystole gleicht, und der unterschiedlichen Dauer von ΔPV_{R-A} , der Zeit zwischen dem retrograden Fluss in den Pulmonalvenen

und der A-Welle des Mitralprofils, beschrieben und in den nachfolgenden Jahren von weiteren Autoren bestätigt (Appleton et al., 1993, Brunazzi et al., 1994, Kimura et al., 2001,). ΔPV_R -A wurde eine wichtige Rolle bei Patienten zugeschrieben, die sich bei noch normaler systolischer Funktion in einem frühen Stadium der diastolischen Dysfunktion befinden, bei denen also das Verhältnis $E/A < 1$ beträgt. In diesen Fällen kann ΔPV_R -A zur Detektion von erhöhten LVEDP Werten herangezogen werden, wie 2001 von Kimura et al. bei simultaner Messung von LVEDP und ΔPV_R -A unter Anwendung von Millar Kathetern gezeigt wurde.

A-Welle unter Valsalva Manöver

Eine weitere Methode der nichtinvasiven Beurteilung von erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken bei diastolischer Funktionsstörung wurde von Schwammenthal beschrieben, nachdem man eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Geschwindigkeit der A-Welle während des Valsalva-Maneuvers und dem LVEDP gefunden hatte (Schwammenthal, Popescu et al., 2000). Allerdings konnte diese Korrelation seitdem in keiner späteren Studie bestätigt werden.

Frühdiaastolische Mitralflusspropagationsgeschwindigkeit: V_P

Signifikante Beziehungen zwischen V_P und dem Lungenkapillardruck sowie der Zeitkonstante der Relaxation τ wurden in mehreren Studien gefunden (Takatsuji et al, 1996, Firstenberg et al., 2000). Im Vergleich zu klassischen Doppler Einstromparametern ist dies von der Vorlast und von der LV Pumpfunktion weniger abhängig (Garcia et al., 2000). Insbesondere das Verhältnis E/V_P erwies sich als gutes Korrelat des Füllungsdrucks und zeigte bei Patienten nach Myokardinfarkt eine prognostische Bedeutung (Moller J, Sondergaard E, Seward J et al., 2000).

Mitralringgeschwindigkeit E'

Als einfacher durchführbar im Vergleich zu ΔPV_R -A erwies sich die Untersuchung des Mitralrings in MDE-Technik (Ommen et al., 2000; Nagueh et al., 2001; Sohn et al., 1999; Kim, Sohn et al., 2000; Farias et al., 1999). Bei der klinischen Studie mit hochempfindlichen Mikromanometer-Kathetern von Sohn et al. fiel auf, dass E' mit der Zeitkonstante der Relaxation τ korreliert. Die frühe Spitzengeschwindigkeit des mitralen Annulus E' ist bei erhöhtem LVEDP zwar verringert (Ommen et al., 2000; Nagueh et al., 2001), jedoch ist bei gleichzeitiger diastolischer Relaxationsstörung die direkte Beziehung zu LVEDP nicht mehr gegeben (Nagueh et al., 2001). Eine weitere, allerdings noch nicht grundsätzlich akzeptierte Aussage dieser Studie ist die im Gegensatz zu konventionellen Dopplerparametern relative Unabhängigkeit von Vor- und Nachlast von E'. Weiterführende Studien bezüglich der MDE-Parameter zeigten eine Korrelation des Verhältnisses E/E' mit dem $LV_{\text{prä-A}}P$ und dem Wedge-Druck unabhängig der systolischen Funktion (Ommen et al., 2000, Sohn et al., 1999, Kim und Sohn et al., 2000, Shimizu et al., 1998, Garcia et al., 1998). Dies gilt ungeachtet dem Ort der Messung (E'_{lat} , E'_{sep}), jedoch stellte sich die Aufzeichnungsqualität von E'_{lat} als besser heraus.

Myokardialer Geschwindigkeitsgradient (MVG)

Seit seiner Einführung 1991 durch McVeigh und Zerhouni ist die Rolle des fröhdiastolischen myokardialen Geschwindigkeitsgradienten der posterobasalen Wand des linken Ventrikels aufgrund seiner relativen Unabhängigkeit der Parallelbewegung des Herzens und teilweise der Vorlast bezüglich der Bestimmung der Relaxation

allgemein akzeptiert. Jedoch ist die Korrelation zwischen MVG und dem LV Füllungsdruck bislang nicht untersucht worden.

Myokardiale Spitzenrelaxationszeit PRT

Der Arbeitsgruppe von Oki et al. ist zum ersten Mal gelungen, durch die Messung von PRT den Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Relaxation und Füllungsdruck darzustellen (Oki, Tabata et al., 1998, Onose, Oki et al., 1999). Diese Autoren fanden eine signifikante Korrelation zwischen PRT und τ bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Die Korrelation mit τ legte den Schluß nahe, dass PRT als Maß der Relaxationsstörung verwendet werden kann. Jedoch blieb das beschriebene Messverfahren für PRT (Doppler und Phonokardiogramm) zu kompliziert, um Einzug in den klinischen Alltag zu finden.

Zusammenfassend gilt gegenwärtig als gesichert, dass:

- a) ein restriktives Mitralprofil ($E/A > 1,5$ und $DT < 150$ ms) höchstprädiktiv für einen hohen LV Füllungsdruck ist, aber die Stärke der Voraussage und vor allem die prognostische Bedeutung sinken, wenn die systolische LV Funktion normal ist.
- b) ΔPV_{R-A} ein gutes Korrelat für LVEDP liefert, einschließlich bei Patienten mit normaler systolischer Funktion. Demzufolge stellt ΔPV_{R-A} einen unabhängigen kardialen Prädiktor der Vitalprognose dar. In der 2000 von Dini et al. veröffentlichten Studie wurde über eine 2-Jahres-Überlebensrate von 37% für $\Delta PV_{R-A} > 30$ ms berichtet.

- c) V_P mit τ korreliert und weniger last- und EF - abhängig ist. E/V_P kann den Lungenskapillardruck nichtinvasiv schätzen und hat nach Myokardinfarkt auch prognostischen Wert.
- d) E/E'_{lat} und E/E'_{sep} die messtechnisch einfachste Möglichkeit darstellen, $LV_{prä-A}P$ zuverlässig zu schätzen, unabhängig von der systolischen LV Funktion oder dem Vorliegen einer E-A Fusion.

Hingegen ist es derzeit nicht klar, ob:

- a) der prädiktive Wert verschiedener Parameter auch bei vorliegender Störung der frühen Füllung mit $E/A < 1$ erhalten bleibt. Die kombinierten Indizes E/V_P und E/E' erscheinen dafür am meisten anfällig, ihre Aussagekraft zu verlieren.
- b) der prädiktive Wert von E/E' von dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit mit lokalen Relaxationsstörungen betroffen ist.
- c) die echokardiographische Einschätzung des Füllungsdrucks bei allen Patienten in gleicher Weise vorgenommen werden kann oder eines patientenbezogenen Arbeitsalgorithmus bedarf.

Aktuelle Studie

In unserer Studie erfolgte zum ersten Mal die gleichzeitige Überprüfung aller bisher bekannten konventionellen Doppler- und MDE-Parameter bezüglich ihrer Wertigkeit zur nichtinvasiven Einschätzung von LV Füllungsdrücken.

Es wurde ein nicht selektiertes Patientengut prospektiv untersucht, welches durch eine hohe Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und einer koronaren

Herzkrankheit gekennzeichnet war. Obwohl ein restriktives Mitralprofil selten war (3 aus 176 Patienten) und ca. 90% der Patienten eine $EF > 55\%$ aufwiesen, fanden sich pathologische Füllungsdrücke bei 72 Patienten (41%), definiert als $LVEDP \geq 15$ mm Hg und/oder $LV_{prä-A}P \geq 8$ mm Hg.

Ein wichtiger Befund war, dass 26 aus 78 (33%) Patienten mit $E/A < 1$ erhöhte LVEDP und $LV_{prä-A}P$ -Werte hatten. Somit konnte bewiesen werden, dass die gängige didaktische Einteilung der Schweregrade der diastolischen Funktionsstörung (Abb. 3-5), wonach $E/A < 1$ noch keine diastolische Druckerhöhung signalisiert, die klinische Realität nicht widerspiegelt (Abb. 39).

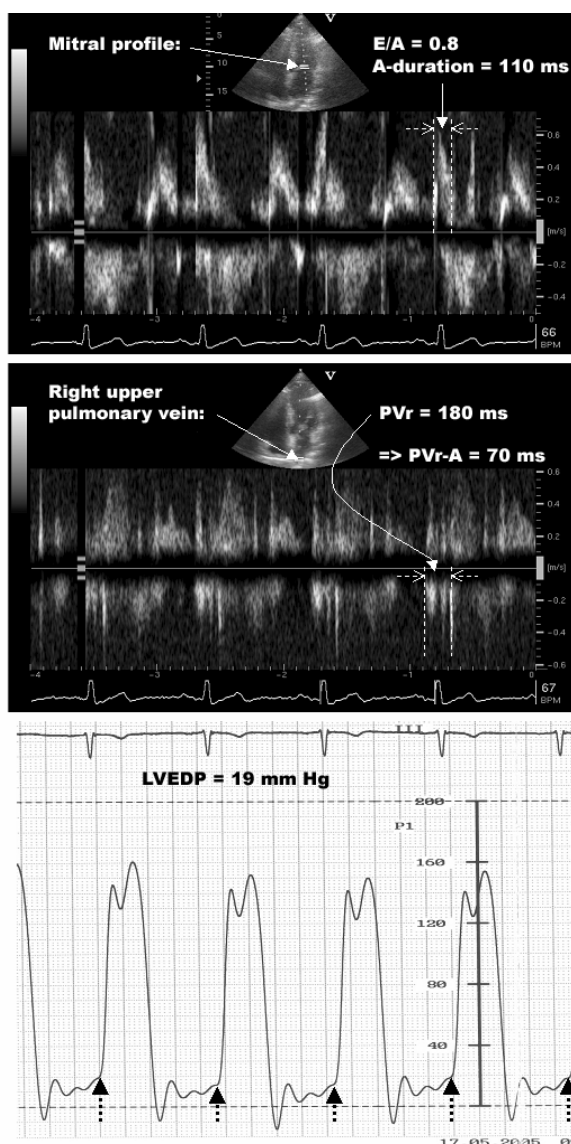


Abbildung 39:

Beispiel für die Koexistenz eines abnormen Füllungsprofils ($E/A < 1$) mit erhöhten Füllungsdrücken bei einem männlichen Patienten mit arterieller Hypertonie und normaler systolischer LV Funktion.

Oben: PW-Doppler des Mitralstroms mit $E/A = 0,8$, A-Dauer = 110 ms.

Mitte: PW-Doppler der rechtsoberen Lungenvene bei gleicher Herzfrequenz: PV_R Dauer = 180 ms. Somit $\Delta PV_R-A = 70$ ms.

Unten: Druckregistrierung im LV durchgeführt simultan mit der echokardiographischen Untersuchung: $LVEDP = 19$ mm Hg.

In der Patientengruppe mit $E/A < 1$ zeigte ΔPV_R -A eine gute Korrelation mit LVEDP und $LV_{\text{prä-A}}P$, während andere konventionelle Doppler-Parameter, auch unter Valsalva-Manöver, keinen Rückschluss auf die Füllungsdrücke zuließen. Bei diesen Patienten eignen sich E' , MVG und die Indizes E/V_P und E/E' nicht zur nichtinvasiven Evaluierung von erhöhtem LVEDP. Der einzige MDE-Parameter, der einen signifikanten Unterschied zwischen Subgruppen mit normalem und erhöhtem Füllungsdruck zeigte, war PRT_{lat} , gemessen in dieser Studie erstmalig auf einem einzigen MDE Bild zwischen dem Schließungsartefakt der Aortenklappe und der Maximalgeschwindigkeit E' . In Gegensatz zu früheren Arbeiten, ermöglichte diese von uns vorgeschlagene Messtechnik eine kurze Messzeit und eine hohe Reproduzierbarkeit, was für die klinische Praxis bedeutsam ist. Nach unseren Daten empfiehlt sich, PRT_{lat} bei fortgeschrittenen Stadien der Relaxationsstörung zu bestimmen, insbesondere, wenn der Fluss in den Pulmonalvenen schwer zu detektieren ist.

Die Befunde der Patientengruppe mit $E/A < 1$ lassen sich dadurch erklären, dass ein hoher LVEDP - als Parameter der Spätdiastole - nicht zwangsläufig von Messgrößen der Frühdiastole (E , V_P , DT , $IVRT$ und die Mitralringgeschwindigkeiten E'_{lat} , E'_{sep} und E'_{radial} , die ohnehin von der Relaxationsstörung selbst betroffen sind) prognostiziert werden kann. Dahingegen wurde LVEDP zuverlässig als Dauerdifferenz von zwei anderen Ereignissen der Spätdiastole: PV_R und A . Ähnliche Zusammenhänge wurden auch tierexperimentell von Nagueh et al. (2000) dargestellt. Sie beschrieben eine Verschlechterung der Korrelation zwischen dem transmitralen Druckgradienten und E' in Anwesenheit einer pathologischen Zeitkonstante $\tau > 50$ ms.

Praktisch, die nach klinischen Kriterien relativ homogene Gruppe der Patienten mit $E/A < 1$ bestand aus 2 Subpopulationen: 52 Patienten mit Relaxationsstörung und normaler Compliance und 26 Patienten mit Relaxationsstörung und bereits patholo-

gischer LV Compliance. Weitere Studien sind notwendig, um herausfinden ob in dieser letzten Subgruppe mit erhöhter Wandsteifigkeit bestimmte Therapiestrategien sinnvoll sind.

Die Patientengruppe mit $E/A \geq 1$ setzte sich aus 2 distinkten Untergruppen zusammen: Patienten mit einem "echt normalen" Dopplerprofil und Patienten mit „Pseudonormalisierung“. Die letzte Gruppe war älter und wies eine signifikant erhöhte Prävalenz von männlichem Geschlecht, Diabetes, Myokardinfarkt und reduzierter systolischer Funktion. Diese Patienten hatten größere LV Diameter und niedrige diastolische Mitralringgeschwindigkeiten. Folgerichtig ermöglichten E/E'_{lat} und E/V_P die Prädiktion eines erhöhten LVEDP, waren aber diesbezüglich ΔPV_R-A unterlegen. Longitudinale Messungen (E/E'_{lat} , E/E'_{sep}) korrelierten besser mit LVEDP und mit $LV_{prä-A}P$ als der Index E/E'_{radial} . Dies galt wiederum nur im Gesamtkollektiv, wobei in der Gruppe mit $EF > 55\%$ longitudinale Indizes an Aussagekraft verloren, während E/E'_{radial} nicht beeinflusst wurde.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der Studie - die Abhängigkeit der diagnostischen Aussagekraft von E/E'_{lat} von mitralem E/A Quotienten, d.h. vom Vorliegen einer signifikanten Relaxationsstörung - ist in der Abb. 24 dargestellt. E/E'_{lat} erreicht einen mit dem von ΔPV_R-A vergleichbaren prädiktiven Wert für $LVEDP \geq 15$ mm Hg erst ab $E/A > 1,2$.

Ein interessantes Ergebnis fand sich in Bezug auf den frühdiastolischen MVG. Algebraische Werte $> -3 \text{ s}^{-1}$ konnten $LVEDP \geq 15$ mm Hg prognostizieren und somit die Pseudonormalisierung aufdecken. Es durfte nicht überraschen, dass MVG als frühdiastolischer Parameter etwas besser mit $LV_{prä-A}P$ als mit LVEDP korrelierte. Interessanterweise, war die Korrelation mit dem Füllungsdruck besser bei Patienten mit

guter systolischer Funktion und $E/A \geq 1$. Die Erklärung besteht darin, dass ein pathologischer MVG Relaxationsstörung bedeutet, die bei normalem E/A Verhältnis den Verdacht auf Pseudonormalisierung erwecken sollte.

$\Delta(E/A)$ unter Valsalva Manöver war allen anderen nichtinvasiven Indizen zur Prädiktion einer Pseudonormalisierung unterlegen. Wir führen diesen Aspekt nur zum Teil auf den nicht standardisierten Pressversuch zurück, denn auch bei optimaler Durchführung bleibt die individuelle Variabilität der tatsächlichen Vorlastsenkung beachtlich.

Schlussfolgernd, der spätdiastolische Index $\Delta PV_R - A$ ermöglichte die beste echokardiographische Einschätzung von LVEDP, unabhängig vom E/A Quotienten und von der systolischen LV Funktion. In dieser Studienpopulation mit einer hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und mit vorwiegend normaler systolischer LV Funktion, zeigten sich E/E'_{lat} und E/V_P nützlich, um eine Pseudonormalisierung des Mitraleinstroms aufzudecken. E/E'_{lat} und E/V_P konnten hingegen einen erhöhten Füllungsdruck nicht zuverlässig voraussagen, wenn $E/A < 1$. In dieser Situation kann PRT_{lat} eine erfolgsversprechende Alternative darstellen.

Limitationen

Die invasiven und echokardiographischen Messungen wurden nicht gleichzeitig durchgeführt, sondern in einem Intervall von 3 ± 5 Stunden voneinander. Die Erklärung bezieht sich auf die technischen Schwierigkeiten bei der transthorakalen Doppelmessung in der Lungenvene, wofür die Linksseitenlage nahezu obligat ist. Dies lässt sich kaum während der Linksherzkatheteruntersuchung realisieren. Trotzdem

dürfte aufgrund sehr kurzer Latenz zwischen invasiven und echokardiographischen Messungen kein wesentlicher systematischer Fehler aufgetreten sein. Diese Annahme wird von den Ergebnissen von Palmieri et al. (2003) untermauert, die die Reproduzierbarkeit der echokardiographischen diastolischen LV Dopplerparameter bei 40 konsekutiven Patienten binnen 24 Stunden untersuchten. Die Autoren berichteten über relativ enge 80% Konfidenzintervalle der Messunterschiede zwischen Untersuchern für den mitralen E/A Quotienten (-0,11 bis +0,19 m/s), für V_P (-0,05 bis +0,09 m/s) und für den systolischen Blutdruck (± 6 mm Hg).

Ferner wurden keine Mikromanometer, sondern flüssigkeitsgefüllte Systeme für intraventrikuläre Druckmessungen verwendet. Der Hauptnachteil der pigtail Katheter liegt in der suboptimalen Frequenzantwort, die eine Signaldämpfung induziert, die beispielweise akkurate dp/dt Messungen nicht mehr zulässt. Die instantane Messung von LVEDP Werten ist davon aber nicht betroffen, falls der Kalibrierungsvorgang korrekt durchgeführt wurde. Dieser Aspekt wurde 1998 in einer Validierungsstudie bei 12 Patienten von Brennan et al. demonstriert, die für die manuelle LVEDP Messung einen geringen Fehler von $0,83 \pm 1,68$ mm Hg fanden. Darüber hinaus durfte diese methodische Limitation keinen wesentlichen Einfluss auf Studienergebnisse gehabt haben, sofern die lineare Korrelation zwischen $\Delta PV_R - A$ und LVEDP in unserer Studie vergleichbar war mit anderen Untersuchungen, wo Millar Katheter zu Anwendung kamen (Kimura et al., 2001).

Neben den oben angeführten methodischen Aspekten sollte man auch in Betracht ziehen, dass die kardiale Dyspnoe hämodynamisch besser durch den Wedge Druck oder den mittleren LA Druck widerspiegelt wird, die in Gegensatz zu LVEDP weniger von der LA Systole selbst beeinflusst werden. Dennoch ist diese theoretische Limitation des LVEDP als hemodynamischer Parameter angesichts sehr guter Korrelation

mit $LV_{\text{prä-A}}P$ durchaus akzeptabel. Schließlich wurden keine Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralinsuffizienz inkludiert, weshalb die Studienaussage nicht auf diese Patientengruppen erstreckt werden sollte.

Klinische Bedeutung

Die Studienergebnisse empfehlen ΔPV_R-A als besten Parameter für die Einschätzung des LVEDP. Wenn transthorakal kein adequates Dopplersignal der Lungenvenen erhältlich ist, sind die Messungen von E/E'_{lat} und – falls MDE nicht implementiert ist – von E/V_P wertvolle Alternativen zu ΔPV_R-A beim Verdacht auf pseudonormales Mitralprofil. Ein E/A Quotient < 1 schließt pathologische diastolische LV Druckwerte nicht aus. Auch in dieser Patientengruppe bleibt ΔPV_R-A der zuverlässigste Prädiktor eines erhöhten Füllungsdrucks. Eine schnellere Alternative bietet hier PRT_{lat} , die Subgruppe der Patienten mit niedriger Compliance nichtinvasiv zu identifizieren. In der Abb. 40 findet sich unser Vorschlag zur Standardisierung der echokardiographischen Vorgehensweise für die Beurteilung der globalen diastolischen LV Funktion. Demnach soll als erstes der Quotient E/A ermittelt werden; auch bei Werten < 1 muss durch Messung von ΔPV_R-A oder PRT_{lat} den Füllungsdruck evaluiert werden. Wenn ein restriktives Profil, charakterisiert durch $E/A > 2,5$ und $DT < 150$ ms vorliegt, ist der LA-Druck deutlich erhöht. Die restlichen Situationen, die die Mehrheit der Fälle im klinischen Alltag darstellen (E/A von 1 bis 2-2,5), sollen auf Pseudonormalisierung geprüft werden, wofür E/E'_{lat} , E/V_P , ΔPV_R-A , MVG oder mindestens ein Valsalva Pressversuch zum Einsatz kommen. Alle echokardiographischen Parameter zur Beurteilung der Relaxation, der frühdiastolischen Füllung und der Spätdiasto-

le müssen allerdings unter Berücksichtigung der Größe des LV und des LA und der systolischen LV Funktion im klinischen Kontext interpretiert werden.

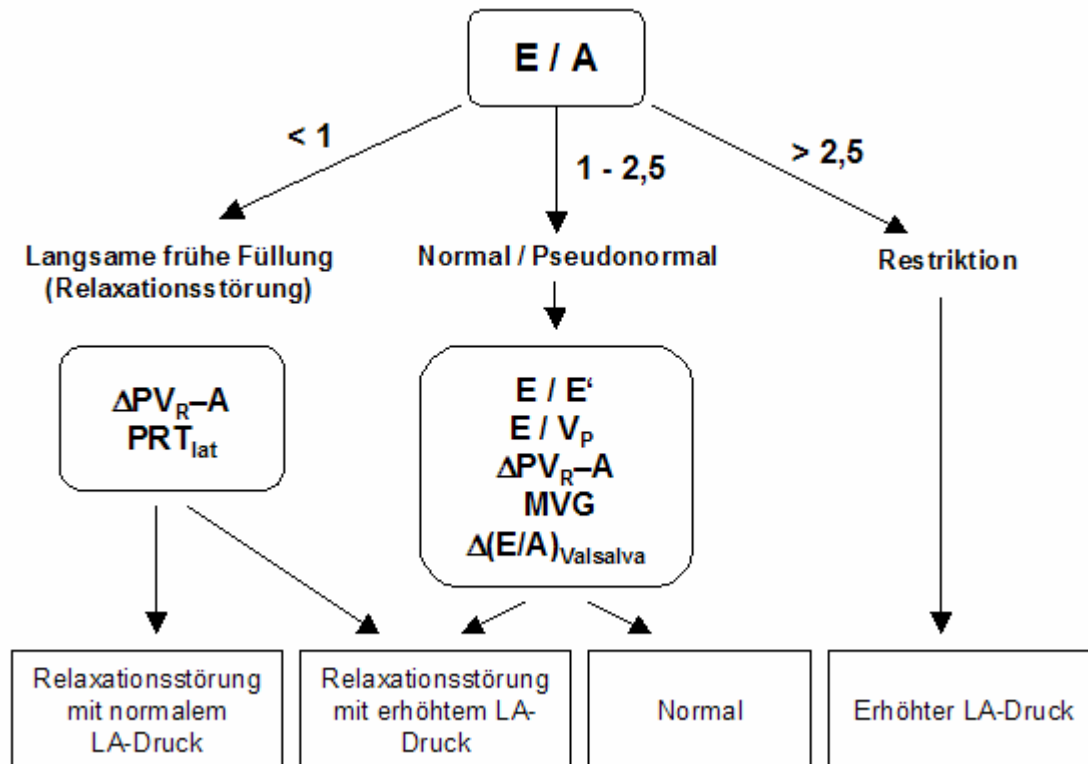


Abbildung 40:

Algorithmus zur Standardisierung der echokardiographischen Parameterwahl für die nichtinvasive Einschätzung des Füllungsdrucks.

5.2. Myokardrelaxation im gesunden Herzen: primäre Alterung und mechanische Synchronizität.

Selektion des Studienkollektivs

In Gegensatz zu früheren Studien, die Normwerte bei klinisch gesunden Menschen ausgaben, wurde hier die Studienpopulation zusätzlich einer rigorosen Ausschluss-

diagnostik unterzogen. Angesichts der hohen Prävalenz einer symptomlosen koronaren Herzkrankheit bei älteren Menschen sowie deren Einfluss auf die lokale Myokardfunktion, wurden nur Patienten mit unauffälligen Koronarangiographiebefunden in die Studie aufgenommen. Somit konnte gesichert werden, dass die 47 inkludierten Patienten keine strukturelle Herzerkrankung aufwiesen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren hingegen bei dieser Gruppe relativ häufig zu finden; sie stellten aber bei unauffälligem echokardiographischem Befund kein Ausschlusskriterium dar.

Alterung = systolisch / diastolische isolierte longitudinale LV Dysfunktion und Synchronizitätsminderung

Der Einfluss des Alterungsprozesses auf das Herz zeigte sich in einer kontinuierlichen Abnahme der Synchronizität systolischer und diastolischer Spitzengeschwindigkeiten im linken Ventrikel mit fortschreitendem Lebensalter. Die regionale Myokardfunktion, gemessen in der langen Herzachse, ließ mit ansteigendem Lebensalter ebenfalls nach. So fand sich ein Abfall der systolischen und diastolischen Spitzengeschwindigkeiten mit fortschreitendem Lebensalter. Die Strain Rate erreichte bei älteren Patienten signifikant niedrigere Maximalwerte in der langen Achse des linken Ventrikels. Als nicht vom Alter der Patienten beeinflusst zeigte sich die Myokardfunktion des linken Ventrikels in der radialen Achse sowie die Parameter des rechten Ventrikels in der langen Achse.

Diese Erkenntnisse offenbaren in der langen Herzachse eine altersabhängige und mit zunehmendem Lebensalter ansteigende systolische und diastolische regionale Dysfunktion des linken Ventrikels. Die in der kurzen Achse untersuchten Werte der regionalen Myokardfunktion zeigten bei älteren Patienten keinen Abfall. Auch die

Ergebnisse für die Ejektionsfraktion, gemessen nach der Formel von Teichholz, wiesen keinen signifikanten Altersbezug auf.

Morphologische Korrelate der Alterungsmerkmale

Am besten erklären lässt sich dieses Phänomen durch einen altersabhängig fortschreitenden Fibrosierungsprozess, der vornehmlich longitudinal angeordnete subendokardiale Fasern betrifft. Die Effektivität der Myokardfunktion in der langen linksventrikulären Herzachse ist hauptsächlich durch diese Fasergruppe bedingt (Jones et al., 1990, Pugh et al., 2001).

Der zugrunde liegende pathophysiologische Prozess wird durch Akkumulation und strukturelle Umbauprozesse der fibrillären Kollagenmatrix des Herzen, insbesondere durch übermäßige Ablagerung von Kollagen Typ I bzw. III, hervorgerufen und resultiert in einer kardialen Fibrose (Swan 1994). Dies kann zu einer fortschreitenden systolischen und diastolischen Dysfunktion des Myokards führen, einer verminderten ventrikulären Compliance und in letzter Konsequenz zur Manifestation einer symptomatischen Herzinsuffizienz (Brilla und Maisch, 1994).

Demgegenüber sind die zirkumferentiell angeordneten Fasern, welche sich vor allem in der tiefer gelegenen Mittelschicht des Myokards befinden, nicht im gleichen Ausmaß von diesem Prozess betroffen (Pai und Gill, 1998). Somit kann die Schlußfolgerung gezogen werden, dass die analysierten altersabhängigen Veränderungen dyssynchroner Kontraktion in der langen Achse des linken Ventrikels ein physiologischer Prozess sind. Dies sollte jedoch in der klinischen Routine bei Stellung der Diagnose nicht übersehen und auch hinsichtlich der Therapieoptionen berücksichtigt werden.

Messung der Synchronizität: methodische Aspekte

Im gleichen Patientkollektiv wurde der Kontraktionsablauf der longitudinalen Myokardfunktion des linken und rechten Ventrikels mittels hochaufgelöster farbkodierter Geschwindigkeitsdatensätze hinsichtlich seiner Synchronizität untersucht. Dieser Studienansatz hingegen legte Wert darauf, eine möglichst umfassende Beurteilung der Thematik darlegen zu können. Folglich wurden alle zur Verfügung stehenden MDE-Parameter herangezogen, um ein genaues Bild dyssynchroner Kontraktion darlegen zu können. Dabei stand unter anderem die Quantifizierung dyssynchroner Kontraktion mittels SRI im Blickpunkt des Interesses.

Die Beurteilung dyssynchroner Kontraktion erfolgte anhand zweier prinzipieller Vorgehensweisen: zum einen wurden die Maximaldifferenzen der Zeiträume bis zum Erreichen der Spitzenwerte der Parameter berechnet. Des weiteren wurde die Standardabweichung (SD) der Zeiträume bis zum Erreichen der Spitzenwerte untersucht. Beide Parameter wurden für die einzelnen ventrikulären Wände berechnet. Diese Wände setzten sich bei Berechnung der SD aus 3 Segmenten (basal, Segmentmitte, apikal) sowie bei den Maximaldifferenzen aus 2 Segmenten (basal, Segmentmitte) zusammen. Dies unterscheidet diese Studie unter anderem von der methodischen Vorgehensweise von Yu et al., bei der Differenzen zwischen einzelnen Segmenten innerhalb einer ventrikulären Wand berechnet werden (2001, 2002, 2003, 2004).

Die analysierten Daten ergaben innerhalb beider Ventrikel das größte Ausmaß an Dyssynchronie für die Parameter Strain und Strain Rate. Verglichen mit den für die systolischen bzw. diastolischen Geschwindigkeiten erzielten Ergebnissen, erwiesen sich Strain und Strain Rate als weniger robust zur Beurteilung dyssynchroner Kon-

traktion. Diese Erkenntnis untermauert Einschätzungen von Yu et al., welche eine Beurteilung dyssynchroner Kontraktion anhand myokardialer Geschwindigkeitsprofile gegenüber den Messungen von Strain und Strain Rate für überlegen halten (2003).

In der klinischen Praxis erweisen sich Geschwindigkeitsmessungen zudem als leichter durchführbar sowie als weniger anfällig für Störeinflüsse. Auch die Myokardbewegung erwies sich, verglichen mit Strain bzw. Strain Rate, als robuster Parameter. Die Berechnung der SD zur Beurteilung ventrikulärer Dyssynchronie zwischen den einzelnen myokardialen Wänden ergab für alle untersuchten Parameter signifikant niedrigere Dyssynchroniewerte. Die SD erwies sich somit als robuster, verglichen mit den Ergebnissen der Maximaldifferenzen, zur Beurteilung ventrikulärer Dyssynchronie.

Als sehr heterogen erwies sich im LV auch die räumliche Verteilung jedes untersuchten Parameters hinsichtlich des Auftretens der frühesten und spätesten Maximalwerte. Dabei war kein eindeutiges Schema des myokardialen Kontraktionsablaufes erkennbar. Genauso wenig wie für die Myokardbewegung konnte für die anderen im linken Ventrikel untersuchten Parameter eine statistisch signifikante Korrelation hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der frühesten und spätesten Maximalwerte nachgewiesen werden. Im rechten Ventrikel samt rechtsventrikulärem Teil des Ventrikelseptums hingegen wurde das Auftreten der Maximalwerte verglichen mit der freien Wand des rechten Ventrikels konstant früher registriert.

5.3. Bestimmung der Relaxationsreserve und ihre Rolle für die Erfassung subklinischer Stadien von Herzerkrankungen. Anwendung in der pädiatrischen Kardiologie

Bisherige MDE Belastungsstudien wurden nahezu ausschließlich mittels pharmakologischer Stimulation, am häufigsten unter Verwendung von Dobutamin, durchgeführt. MDE kann aber bei gut schallbaren Patienten auch unter körperlichen Belastung praktiziert werden. Wir haben die Durchführbarkeit der Belastungs-MDE unter Fahrradergometrie in halb-liegender Position getestet, die im Vergleich zum Laufband, wo der Patient in der Erholungsphase untersucht wird, den Vorteil einer Direktaufnahme während des Tests bietet. Um optimale Bedingungen bezüglich der Bildqualität zu gewährleisten, wurden Kinder und Jugendliche untersucht.

Physiologisches Verhalten regionaler Parameter der Myokardfunktion unter körperlicher Belastung

Eine ubiquitäre Zunahme aller Myokardgeschwindigkeiten V_S , V_E , V_A war ab 1,5 W/kg zu beobachten. Strain schien wenig beeinflusst zu sein, obwohl eine leichte steigende Tendenz anwesend ist. Systolische SR stieg ab 1,5 W/kg signifikant in der Kontrollgruppe der Kawasaki Studie, was einer durch Belastung hervorgerufenen Kontraktilitätssteigerung gleich kommt. Derzeit liegen keine Daten zu vergleichbaren Untersuchungen der Deformationsparameter unter körperlicher Belastung vor.

MDE erscheint zumindest für LV in der langen Herzachse durchführbar, mit einer guten Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Andererseits ist die radiale LV Funk-

tion nicht zuverlässig quantifizierbar, insbesondere wegen Schwierigkeiten bei Tagging der Zielregion während der Belastung.

Eine belastungsinduzierte regionale Relaxationsstörung kann verbleibende Koronarstenosierungen nach Kawasaki Syndrom identifizieren

Die Therapie des akuten Kawasaki Syndroms mittels intravenöser Immunglobulin-Gabe und Aspirin führte zu einer signifikanten Besserung der Heilungsraten von Aneurysmata im Langzeitverlauf (Newburger et al., 1989). Dennoch bleibt ein individuell schwer schätzbares Restrisiko erhalten für die Entwicklung einer residualen Stenose, insbesondere am Aneurysma-Ausgang. Im Gegensatz zu den atherosklerotischen Koronarläsionen im Erwachsenenalter, gibt es hier keine ähnlich guten Korrelaten zwischen dem angiographischen Schweregrad einer Stenose und ihren funktionellen Konsequenzen im entsprechenden Myokardversorgungsareal. Der vaskulitische Mehrgefäßbefall und die gestörten Flussverhältnisse distal von Aneurysmen erklären zum Teil weshalb Stenosierungen von $< 75\%$ Lumendurchmesser mit Perfusions- und auch mit Kinetikstörungen bei verschiedenen Stresstests assoziiert sind (Paridon et al, 1995, Dahdah et al., 1999). In der Studie von Miyagawa et al. bei 459 Patienten wurde gezeigt, dass eine pathologische Thallium-Verteilung während einer Dipyridamol Stressuntersuchung einer der stärksten Prediktoren für spätere kardiale Ereignisse darstellt. Henein et al. (1998) berichtete über eine verringerte longitudinale Funktion in M-Modus bei Kawasaki Patienten mit koronaren Aneurysmen. Diese Veränderungen waren in der Diastole deutlicher vorhanden als in der Systole. Die therapeutischen Konsequenzen sind wiederum umstritten, solange die Patienten asymptomatisch bleiben und die LV-Funktion normal ist. Vor kurzem wur-

den von Cheung et al. (2004) mittels intravasalem Ultraschall beschleunigte atherosklerotische Umbauprozesse nach Kawasaki Koronariitis nachgewiesen. Da das Syndrom 1967 zum ersten Mal beschreiben wurde und die früheren Patienten bereits kardiovaskuläre Risikofaktoren haben, ist die Beziehung zur Koronarsklerose und –thrombose aktuell und wichtig. Derzeit werden Patienten mit großen (> 8 mm) Aneurysmata angiographisch im Langzeitverlauf kontrolliert und therapeutisch oral antikoaguliert.

Eine zuverlässige Quantifizierung der Myokardfunktion ist ein wichtiges klinisches Ziel im Langzeitverlauf nach Kawasaki-Syndrom. Insbesondere die nichtinvasive Prädiktion einer Koronarstenose könnte die Zahl der Kontrollangiographien reduzieren.

In dieser Studie wurden zum ersten Mal Patienten mit einem Kawasaki-Syndrom mittels MDE/SRI untersucht. Die maximale systolische Strain Rate, die die regionale Kontraktilität widerspiegelt, war in Ruhe normal und stieg unter Belastung in allen Studienuntergruppen signifikant an. Dieses Ergebnis zeigt, dass bei allen Patienten, unabhängig von den Koronarläsionen, eine funktionelle systolische Reserve besteht. Die Analyse der zeitlichen Strain Verteilung innerhalb des Herzzyklus zeigte, dass typische belastungsinduzierte ischämische Veränderungen wie eine postsystolische Verkürzung nur sporadisch und ohne Unterschied bei Kawasaki Patienten und Kontrollpersonen, auftraten.

Die regionale longitudinale diastolische Funktion, am genauesten widergespiegelt in der maximalen V_E , lag in Ruhe bei allen Studiengruppen im Normbereich. Unter Belastung fiel V_E in Myokardsegmenten, deren zuführenden Koronararterien aneurysma-assoziierte Stenosen aufwiesen, ab. Diese Veränderungen waren unabhängig von der basalen, mittleren oder apikalen Lokalisation und standen lediglich im

Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer koronaren Stenosierung. Diese Daten lassen annehmen, dass die Durchblutungsstörung infolge aneurysma-assoziierten nicht kritischer Stenosen auf der einen Seite und die Intensität der Belastung auf der anderen Seite, nicht ausreichen, um eine Kinetikstörung zu verursachen oder die myokardiale Deformationseigenschaften zu verändern, aber stark genug sind, um die lokale Relaxation zu beeinflussen.

In der Studie konnten keine Kinder mit einer unbehandelten schweren Stenose (> 75% Stenose im Durchmesser) eingeschlossen werden, die vermutlich typische I-schämiezeichen unter Belastungs – MDE zeigen würden. Eine wesentliche Limitation ist, dass keine Perfusionsmessungen – szintigraphisch oder invasiv - vorhanden waren. Schließlich war das Patientenkollektiv auch relativ klein.

Schlussfolgernd, MDE unter körperlicher Belastung konnte erfolgreich im Langzeitverlauf bei Patienten mit Kawasaki Syndrom durchgeführt werden. In einem Kollektiv mit ausschließlich mittelgradigen residualen aneurysma-assoziierten Koronarstenosen zeigte sich die lokale Relaxation stärker durch eine verminderte Durchblutung beeinflusst. Diese Änderung tritt in einem Stadium auf, in dem die Revaskularisation der stenosierten Koronararterien noch nicht zu empfehlen ist.

Eine komplexe globale und regionale diastolische Dysfunktion beider Ventrikel mit Verlust der Relaxationsreserve bei Mustard- und Senning Herzen

Obwohl die reduzierte Belastungsfähigkeit der Patienten nach Vorhofumkehroperation für TGA bekannt ist (Derrick et al., Roest et al. und Li et al., 2004), ihre Ursachen sind weitgehend unklar. EF des systemischen Ventrikels bleibt bis in späten Stadien erhalten. Gegenwärtig wird eine pathophysiologischen Rolle in der Kausali-

tät der Herzinsuffizienz dieser Patienten: (i) eine chronotrope Inkompetenz, (ii) gestörter atrioventrikulärer Transport durch Baffle Obstruktion, (iii) inadequate Perfusion aus der rechten Koronararterie, vermutlich zu klein für einen systemischen Ventrikel und (iv) Arrhythmien.

In dieser Studie, Belastung MDE/SRI mit 1- und 2 W/kg wurde bei 10 Probanden und 24 Patienten im Alter von 12-33 Jahren operiert nach Mustard bzw. Senning durchgeführt. Ein pathologisches Trikuspidalprofil in Ruhe vom restriktiven Typ war signifikant mit einer schweren Dyspnoe Symptomatik (NYHA Klasse III) und mit erhöhtem Wedge-Druck assoziiert.

Die lokale Relaxationsfähigkeit (V_E) war in Ruhe eingeschränkt im systemischen Ventrikel der TGA Patienten im Vergleich zu Probanden und vermag nur geringfügig unter Belastung zu steigen. SR als Parameter der regionalen Kontraktilität zeigte dagegen eine Steigerung unter Belastung bis auf Werte vergleichbar mit denen des Normalkollektivs. ε - ein Korrelat des Schlagvolumen - nahm bei 1 W/kg von $15 \pm 6\%$ bis $10 \pm 4\%$ ab. Diese Konstellation – Abnahme der globalen systolischen Funktion bei erhaltener kontraktiler Reserve – unterstützt die These von Derrick und Mitarbeitern (2000, 2004), die die fixierte diastolische Kapazität des systemischen Ventrikels als hemodynamisches Hauptproblem nach Vorhofumkehroperation ansahen.

Die globale systolische Funktion des subpulmonalen Ventrikels (ausgedrückt durch V_S) war normal in der TGA Gruppe. Die kontraktile Reserve (SR) stieg adequate unter Belastung. Die Relaxationsfähigkeit im subpulmonalen Ventrikels (V_E) war normal in Ruhe, versagte aber komplett unter Belastung bis 2W/kg zu steigen. Dieser Befund untermauert die Ergebnisse von Gorenflo et al., die eine degenerative

Fibrose des subpulmonalen Ventrikels bioptisch erkannten und sie auf die ungenügende Nachlast nach Vorhofumkehroperation zurückführten.

In Anbetracht aller potentiellen Mechanismen verantwortlich für die eingeschränkte Belastbarkeit der TGA Patienten, zeigen die Ergebnisse dieser Studie keinen Hinweis auf chronotrope Inkompetenz, auf Baffle Obstruktion oder auf Arrhythmien. Eine belastungsinduzierte Ischämie des systemischen Ventrikels, wie in anderen Studien unter Dobutamin beschrieben wurde (Vogel et al., 2004) konnte bei submaximaler Ergometrie nicht reproduziert werden. Jedoch ermöglicht SRI die Detektion von leichtgradigen systolischen Funktionsstörungen, die visuell nicht erkennbar sind. Der Hauptbefund der Studie war allerdings die schwer eingeschränkte Relaxationsreserve beider Herzkammer, insbesondere des subpulmonalen Ventrikels, bei TGA Patienten. Dies kann das überraschende Versagen des anatomisch linken Ventrikels als später Systemventrikel nach Arterienumkehroperation in zweiter Sitzung begründen, auch wenn eine Präkonditionierung durch Bandligatur der Pulmonalarterie durchgeführt wurde. Die oben angeführten morphologischen Veränderungen des subpulmonalen Ventrikels können eine plausible Erklärung dafür sein.

Belastung MDE/SRI erwies sich als potentiell nützlicher Stresstest in den untersuchten pädiatrischen Patientenpopulationen, unter Berücksichtigung der bekannten Limitationen. Die Bestimmung der Relaxationsreserve ist ein vielversprechender diagnostischer Ansatz, zum Beispiel bei Myokardhypertrophie oder Ischämie. Eine Anwendung auch bei Erwachsenen mit günstigen Schallbedingungen ist denkbar. Die Wertigkeit der Methode muss weiterhin durch kontrollierte Studien geprüft werden.

6. Zusammenfassung

Die nichtinvasive Beurteilung der diastolischen Funktion umfasst: (1) die Einschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke und (2) die regionale Darstellung der Relaxationsfähigkeit des Myokards. Die konventionelle Dopplerechokardiographie und in den letzten Jahren die Myokarddopplerechokardiographie mit Strain / Strain Rate Imaging empfehlen sich als nichtinvasive Untersuchungsmethoden, die das Potenzial haben, sowohl die globale diastolische Funktion durch Prädiktion der hohen Füllungsdrücke als auch die lokale myokardiale Relaxation zu charakterisieren. In Gegensatz zu der globalen diastolischen LV Funktion, deren Rolle in der Entwicklung der Herzinsuffizienz bekannt ist, ist die funktionelle Bedeutung und vor allem die prognostische Relevanz der lokalen Myokardrelaxationsstörung gegenwärtig nicht eindeutig geklärt.

Die vorliegende Arbeit fasst klinische Studien zusammen, die in der 1. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim zwischen 2002 und 2005 durchgeführt worden sind. Die Einschätzung des linksventrikulären diastolischen Füllungsdrucks wurde in einem Kollektiv von 176 Patienten mit hoher Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit und überwiegend normaler systolischer LV Funktion untersucht. Die invasive Druckmessung und die Echokardiographie fanden am gleichen Tag statt, in einem Zeitintervall von 3 ± 5 Stunden. Zum Einsatz kamen alle bisher bekannten Doppler- und Myokarddopplerparameter. Im Falle eines pseudonormalen Mitraleinstromprofils wurde die Aussagekraft verschiedener Parameter zur Prädiktion eines enddiastolischen Drucks höher als 15 mm Hg vergleichsweise getestet. Hier schnitt die Differenz in der Dauer zwischen der pulmonalvenösen Rückströmung und der späten atrioventrikulären Füllung ΔPV_R-A signifikant besser ab als die kombinierten Para-

meter E/E' und E/V_P sowie auch als der frühdiastolische Myokardgeschwindigkeitsgradient MVG. Alle Parameter waren aber einer nicht standardisiert durchgeführten Valsalva Manöver überlegen. Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie fanden sich allerdings in der Patientensubgruppe mit verzögerter LV Füllung, gekennzeichnet durch einen Mitralquotienten $E/A < 1$. Ein Drittel dieser Patienten wiesen pathologische diastolische Druckwerte auf. Dieser Aspekt wurde in den gängigen Fassungen der Einteilung der diastolischen Dysfunktionsstadien bisher nicht erkannt. Ferner konnten wir demonstrieren, dass der meist verwendete Index E/E' in dieser Gruppe keine zuverlässige Prädiktion des Füllungsdrucks ermöglicht, während die Aussagekraft von ΔPV_{R-A} vom E/A Verhältnis unbeeinflusst blieb. Als schnellere Alternative zu ΔPV_{R-A} schlugen wir die Spitzenrelaxationszeit PRT_{lat} vor, deren Messung in dieser Studie durch Gewebedoppler von Aortenklappenschlussartefakt bis E' -Spitze erheblich vereinfacht wurde. Erstmals konnte auch in dieser Studie demonstriert werden, dass der Mitralquotient E/A die Aussagekraft der kombinierten Indizes E/E' maßgeblich bestimmt. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wurde schließlich ein Algorithmus zur Standardisierung der echokardiographischen Vorgehensweise für die Einschätzung des Füllungsdrucks erarbeitet.

Die Myokarddopplerechokardiographie mit Strain Rate Imaging (MDE/SRI) bietet die beste Möglichkeit, die Myokardrelaxation mit sehr guter räumlicher und zeitlicher Auflösung zu erfassen, aber die Methode ist relativ neu und es liegt keine suffiziente Datenlage diesbezüglich vor. Deshalb war es unser Ziel, zunächst Normwerte für die MDE Parameter der regionalen Relaxation in verschiedenen Altersgruppen in Ruhe sowie unter Belastung zu ermitteln. Gegenüber früheren Studien ist zu erwähnen, dass die Selektion der herzgesunden Patienten durch eine Koronarangiographie als

Eingangskriterium wesentlich verbessert wurde. Die Ergebnisse offenbaren eine altersabhängige und mit zunehmendem Lebensalter ansteigende systolische und diastolische regionale Dysfunktion des linken Ventrikels, die sich interessanterweise isoliert in der langen Herzachse manifestiert. Die systolische Strain Rate und die diastolischen und systolischen Spitzengeschwindigkeiten nahmen proportional zu Lebensalter ab. Die radiale Funktion als Resultat der für Ischämie und Fibrose weniger anfälligen zirkumferentiellen Muskelfasern blieb davon unbeeinflusst. Ein anderer, bisher unbekannter Aspekt des Herzalterungsprozesses zeigte sich in einer kontinuierlichen Abnahme der Synchronizität systolischer und diastolischer Spitzengeschwindigkeiten im linken Ventrikel mit fortschreitendem Lebensalter. Diese funktionellen Merkmale der primären Alterung des Herzens müssen bei der Beurteilung der Befunde von Patienten aus verschiedenen Altersgruppen entsprechend berücksichtigt werden.

Die vorliegende Arbeit umfasst auch methodische Studien zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit verschiedener MDE/SRI Messungen. In einer Studie mit 50 Patienten wurde gezeigt, dass die vorgeschlagene Voreinschätzung im 2-dimensionalen MDE Bild signifikant die Reproduzierbarkeit der Messungen des frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeitsgradienten MVG – welcher die radiale diastolische Strain Rate darstellt – gebessert hat. Ferner wurde der zeitliche Ablauf und die Synchronizität der Relaxation bei 47 gesunden Menschen durch mehrere Methoden untersucht. Hier konnte demonstriert werden, dass die Deformationsparameter Strain und die systolische Strain Rate ein höheres Maß an physiologischer Dyssynchronie verglichen mit Spitzengeschwindigkeiten oder mit der Myokardbewegung in der langen Herzachse aufweisen. Ein interessantes Ergebnis war es auch, dass die Relaxation signifikant synchroner im Vergleich zu der Myokardkontraktion abläuft.

Schließlich wurden zum ersten Mal die Anwendungsmöglichkeiten und der potentielle klinische Stellenwert der MDE unter körperlicher Belastung für die Aufdeckung regionaler Relaxationsstörungen geprüft. Zunächst mussten Normwerte der regionalen Funktionsparameter unter Belastung herausgearbeitet werden, da bislang keine solchen Untersuchungen bekanntgegeben wurden. In zwei klinischen Studien wurden dann Kinder und Jugendliche in Langzeitverlauf nach Kawasaki Syndrom mit Koronarbeteiligung (n = 17) sowie Patienten mit stattgefundener Vorhofumkehroperation bei angeborener Transposition der großen Arterien (n = 24) untersucht.

Unter Belastung mit 1,5 W/kg fiel die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit – die normalerweise um ca. 100% zunimmt - als Absolutwert in Myokardsegmenten ab, deren zuführenden Koronararterien aneurysma-assoziierte Stenosen aufwiesen. Ein Geschwindigkeitsabfall konnte signifikant das Vorliegen einer mittelgradigen Stenose mit 60% Sensitivität und 71% Spezifität voraussagen.

Ein besonderer Fall der diastolischen globalen und regionalen Dysfunktion stellen die Mustard- und Senning Herzen dar. Es fand sich eine schwer eingeschränkte Relaxationsreserve beider Ventrikel bei Patienten mit vorausgegangener Vorhofumkehroperation wegen Transposition der großen Arterien. Diese Dysfunktion des subpulmonalen Ventrikels kann das späte Versagen des anatomisch linken Ventrikels nach Arterienumkehroperation in zweiter Sitzung erklären. Belastung MDE/SRI erwies sich als potentiell nützlicher Stresstest in den untersuchten pädiatrischen Patientenpopulationen, unter Berücksichtigung der bekannten Limitationen.

Die Bestimmung der Relaxationsreserve mittels MDE/SRI stellt somit einen vielversprechenden diagnostischen Ansatz dar, welcher beispielsweise bei Ischämie oder Myokardhypertrophie angewandt werden kann. Die Wertigkeit der Methode muss weiterhin durch kontrollierte Studien geprüft werden.

Abkürzungen

A = späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit

A'_{lat} = spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des lateralen Mitralkrings

A'_{mean} = Mittelwert aus A'_{lat} und A'_{sep}

A'_{post} = spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des hinteren Mitralkrings

A'_{sep} = spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des septalen Mitralkrings

ASE = American Society of Echocardiography

AUC = Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic Kurve

A_V = späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit während der Belastungsphase eines Valsalva Manövers

AVC = Aortenklappenschluss („aortic valve opening“)

AVO = Aortenklappenöffnung („aortic valve closure“)

B-Bild = zwei-dimensionales Echobild („Brightness-Bild“), auch 2D-Bild bezeichnet

CRT = cardiale Resynchronisationstherapie

D = Myokardbewegung oder „Displacement“ (in der Regel gemeint als Spitzenwert)

DT = Dezelerationszeit der E-Welle

DT'_{lat} = Dezelerationszeit der E'_{lat} - Welle

DT'_{post} = Dezelerationszeit der E'_{post}-Welle

DT'_{sep} = Dezelerationszeit der E'_{sep} - Welle

E = frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit

E'_{lat} = frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des lateralen Mitralkrings

E'_{mean} = Mittelwert aus E'_{lat} und E'_{sep}

E'_{post} = frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des hinteren Mitralkrings

E'_{sep} = frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit im Bereich des septalen Mitralkrings

EF = Ejektionsfraktion

E_V = frühe, transmitrale Spitzengeschwindigkeit während der Belastungsphase eines Valsalva Manövers

IVC = isovolumetrische Kontraktion

IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit

IVR = isovolumetrische Relaxation

IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit

IVS_d = enddiastolische Dicke des interventrikulären Septums

LA = linkes Atrium

LV = linker Ventrikel

LV_d = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck

MDE = Myokarddopplerechokardiographie

MRT = Magnetresonanztomographie

MVC = Mitralklappenschluss

MVG = myokardialer Geschwindigkeitsgradient

MVO = Mitralklappenöffnung

PRT_{lat} = myokardiale Spitzenrelaxationszeit (vom AVC bis zu E'_{lat})

PRT_{post} = myokardiale Spitzenrelaxationszeit (vom AVC bis zu E'_{post})

PSS = post-systolische Verkürzung („post-systolic shortening“)

PuLV = subpulmonaler Ventrikel

PV_D = diastolische antegrade Spitzengeschwindigkeit in der Pulmonalvene

PV_R = retrograde Spitzengeschwindigkeit in der Pulmonalvene

PV_S = systolische antegrade Spitzengeschwindigkeit in der Pulmonalvene

PW_d = enddiastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

RAO = röntgenologische „right anterior oblique“ Projektion (in der Regel 30°)

RV = rechter Ventrikel

SD = Standardabweichung

SR = Strain Rate

SRI = Strain Rate Imaging

SysV = Systemventrikel

TDI = Tissue Doppler Imaging

TGA = kongenitale Transposition großer Arterien

V_E = diastolische Geschwindigkeit (in der Regel gemeint als negativer Spitzenwert)

V_{end} = Geschwindigkeit im endokardnahen Myokard

V_{epi} = Geschwindigkeit im epikardnahen Myokard

V_P = Geschwindigkeit der frühdiastolischen Propagationswelle über die Mitralklappe

V_S = systolische Geschwindigkeit (in der Regel gemeint als positiver Spitzenwert)

ϵ = Strain (in der Regel gemeint als Spitzenwert)

Literaturverzeichnis

Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-1982.

Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:1097-105.

Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-41.

Benzaquen B, Webb GD, Colman JM, Therrien J. Arterial switch operation after mustard procedures in adult patients with transposition of the great arteries: Is it time to revise our strategy? *Am Heart J* 2004; 147: e8.

Bland JM, Altman DG. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8:307-10.

Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346:1085-7.

Brennan EG and O'Hare NJ. Calibration and assessment of a fluid-filled catheter-transducer system for the measurement of ventricular diastolic pressures. *Physiol. Meas.* 1998; 19:405-412.

Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 45-52

Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, Giommi L, Barbaresi F, Stritoni P. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994;128:293-300.

Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003;107:656-8.

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-542.

Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):120-4.

Cochrane AD, Karl TR, Mee RBB. Staged conversion to arterial switch for late failure of the systemic right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:854-62.

Dahdah NS, Fournier A, Jaeggi E, et al. Segmental myocardial contractility versus perfusion in Kawasaki disease with coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol*. 1999;83(1):48-51.

Derrick GP, Narang I, White PA, et al. Failure of stroke volume augmentation during exercise and dobutamine stress is unrelated to load-independent indexes of right ventricular performance after the mustard operation. *Circulation* 2000;102: 154-159.

Derrick G, Deanfield JE. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair. *Eur Heart J* 2004; 25:1863-1864.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.

D'hooge J, Bijmens B, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland GR, Suetens P. Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2002; 21:1022-1030.

Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1295-1302.

Edvardson T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 726-730.

Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617.

Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:201-208.

Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland GR, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol* 1994; 67: 679-688.

Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. Heart failure with normal systolic function: update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy. *Eur Heart J* 2003;24:2213-20.

Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, Galli M, Giordano A. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-390.

Gorenflo M, Serpi M, Schnabel PA, Hüging M, Schmidt KG, Hagl S, Ulmer HE. Pathological changes of the myocardium in patients after atrial repair for transposition of the great arteries: a possible explanation for left ventricular dysfunction after secondary arterial switch. *Z Kardiol* 2003 ; 92 (9) : 742-746.

- Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1979; 43: 284-292
- Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013-1019.
- Henein MY, Dinarevic S, O'Sullivan CA, Gibson DG, Shinebourne EA. Exercise echocardiography in children with Kawasaki Disease: Ventricular long axis is selectively abnormal. *Am J Cardiol* 1998;81:1356-59.
- Hurrell DG, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 459-467.
- Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
- Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'hooge J, Bijmens B, Rademakers F, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;12: 874-884.
- Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990; 63: 215-220.
- Kammeraad JAE, van Deurzen CHM, Sreeram N, Bink-Boelkens MTE, Ottenkamp J, Helbing WA, Lam J, Sobotka-Plojhar A, Daniels O, Balaji S. Predictors of sudden cardiac death after mustard or senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1095-102.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996; 94: 1379-1385.
- Kato H, Inoue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe T, Toshima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet*. 1992;340:1127-1129.
- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy*. 1967; 16: 178-222.
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54: 271-276.
- Kim YJ, Sohn DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:980-985.
- Kimura K, Murata K, Tanaka N, Ueda K, Wada Y, Liu J, Ohyama R, Fujii T, Matsuzaki M. The importance of pulmonary venous flow measurement for evaluating left ventricular end-diastolic pressure in patients with coronary artery disease in the early stages of diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:987-993.

Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288:2144-50.

Khoury SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.

Konstam MA, Mann DL. Contemporary medical options for treating patients with heart failure. *Circulation* 2002;105:2244-6.

Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijmens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1087-1087.

Li W, Hornung TS, Francis DP, O'Sullivan C, Duncan A, Gatzoulis M, Henein M. Relation of biventricular function quantified by stress echocardiography to cardiopulmonary exercise capacity in adults with Mustard (atrial switch) procedure for transposition of the great arteries. *Circulation* 2004; 110: 1380-1386.

Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 45:813, 2000.

Mavroudis C, Backer CL. Arterial switch after failed atrial baffle procedures for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:851-7. Angeja B, Grossmann W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659.

McDicken WM, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-654

McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure. *Circulation* 2002;105:2099-106, 2223-8.

McVeigh ER, Zerhouni EA. Noninvasive measurement of transmural gradients in myocardial strain with MR imaging. *Radiology* 1991; 180: 677-683.

Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, et al. Prognostic Value of Dipyridamole-Thallium Myocardial Scintigraphy in Patients With Kawasaki Disease. *Circulation.* 1998;98:990-996.

Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hirdura M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-724.

Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1841-1846.

Moller JE, Sondergaard E, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Ratio of left ventricular peak E-velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implication. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:363-370.

Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, Suys B, Budts W, Pasquet A, De Wolf D, Vliers A. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004; 90: 307-313.

Mustard WT. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1964; 55:469-472.

Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2000;37:278-285.

Newburger JW, Sanders SP, Burns JC et al. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation*. 1989;79(6):1237-46.

Nishimura RA. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.

Oki T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Luchi A, Fukada N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1998; 79: 921-928

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-1794.

Onose Y, Oki T, Tabata T, Yamada H, Ito S. Assessment of the temporal relationship between left ventricular relaxation and filling during early diastole using pulsed Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *Jpn Circ J* 1999; 63: 209-215.

Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular velocities: Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11: 105-111.

Palka P, Lange A, Nihoyannopoulos P, et al. The effect of long-term training on age-related left ventricular changes by Doppler myocardial velocity gradient. *Am J Cardiol* 1999;84:1061-1067.

Palmieri V, Arezzi E, Sabatella M, Celentano A. Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic function: A Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1128-1135.

Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, et al. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1420-4.

Pellerin D, Berdeaux A, Cohen L, et al. Comparison of 2 myocardial velocity gradient assessment methods during dobutamine infusion with Doppler myocardial imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:22-31.

Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-612.

Poirier N, Yu J-H, Brizard PC, Mee RBB. Long-term results of left ventricular reconditioning and anatomic correction for systemic right ventricular dysfunction after atrial switch procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 975-81.

Poerner T, Goebel B, Bibrack S, Kralev S, Borggreffe M, Haase KK. Aging patterns in normal hearts assessed by Doppler myocardial imaging. *Eur J Echocardiogr* 2002; Vol 3 Suppl I: 600.

Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Sueselbeck T, Pflieger S, Borggreffe M, Haase KK. Detection of a pseudonormal mitral inflow pattern: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Echocardiography* 2003 May; 20(4):345-56.

Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Sueselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Haase KK. Noninvasive evaluation of left ventricular filling pressures in patients with abnormal relaxation. *Clin Sci (Lond)*. 2004 May; 106(5): 485-94.

Poerner TC, Goebel B, Vilardi S, Borggreffe M, Haase KK. A way to improve the reproducibility of measurements of myocardial velocity gradients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004 Jun; 20(3):183-8.

Poerner TC, Goebel B, Geiger T, Haghi D, Borggreffe M, Haase KK. Physiological range of mechanical synchronicity of the human heart: comparison between different echocardiographic assessment modalities. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31(9):1163–1172.

Poerner T, Goebel B, Ulmer HE, Borggreffe M, Arnold R. Regional systolic and diastolic dysfunction of the venous left ventricle in patients with corrected transposition of the great arteries by atrial switch. *J Am Coll Cardiol* 2005; Vol 45/3 Suppl A: 316A.

Poerner T, Goebel B, Arnold R, Sueselbeck T, Ulmer HE. Exercise-induced regional diastolic dysfunction identifies persistent coronary stenosis in asymptomatic children with history of Kawasaki disease. *Circulation* 2003; 108 Suppl IV: 2356.

Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging* 2001;18: 263-276.

Rakowski H AC, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760.

Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.

Roest AAW, Lamb HJ, van der Wall EE, Vliegen HW, van den Aardweg JG, Kunz P, de Roos A, Helbing WA. Cardiovascular response to physical exercise in adult patients after atrial correction for transposition of the great arteries assessed with magnetic resonance imaging. *Heart* 2004; 90: 678-684.

Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SEC, van Domburg R, van Rijen EHM, Utens EMWJ, McGhie J, Bos E, Bogers AJJC, Simoons ML. Decline in ventricular function and clinical condition after mustard repair for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2004; 25: 1264-1270.

Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-1696.

Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography - results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.

Schwammenthal E, Popescu AC, Di Segni E, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Guetta V, Rath S, Feinberg MS. Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 2000; 86: 169-174.

Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1959; 45:966-980.

Shimizu Y, Uematsu M, Shimizu H, Nakamura K, Yamagishi M, Miyatake K. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a non-invasive indicator of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1418-1425.

Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, et al. Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? *Circulation*, 2002; 106: 718 - 724.

Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-208.

Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:441-458.

Swan HJ. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 2:305-312

Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, Makita Y, Matsuo H, Kusuoka H, Kitabatake A. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by colour M-Mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27,365-371.

Tsutsui H, Uematsu M, Yamagishi M, et al. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessels* 2000;15:11-17.

Uematsu M MK, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hiramasa M, Yamagishi M. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 217-223.

Uematsu M NS, Yamagishi M, Matsuda H, Miyatake K. Usefulness of myocardial velocity gradient derived from two-dimensional tissue Doppler imaging as an indicator of regional myocardial contraction independent of translational motion assessed in atrial septal defect. *Am J Cardiol* 1997; 15: 237-241.

Urheim S, Edvardsen T, Torp T, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2001; 102: 1158-1164.

Van Son JA, Reddy VM, Silverman NH, Hanley FL. Regression of tricuspid regurgitation after two-stage arterial switch operation for failing systemic ventricle after atrial inversion operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:342-7.

Vasan RS, Larson MJ, Benjamin EJ et al. Congestive heart failure in patients with reduced versus normal left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948.

Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.

Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J, Redington AN. Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 100-6.

Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hübbert L, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indices in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 588-598.

Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003, 16:415-423.

Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003 ; 107: 2120-2126

Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-1826.

Yoshida T, Mori M, Nimura Y, Hikita G, Takagishi S, Nakanishi K, Satomura S. Analysis of heart motion with ultrasonic doppler method and its clinical application. *Am Heart J* 1961; 61: 61-75.

Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105: 438-445

Yu CM, Wang Q, Lau CP, Sanderson JE. Reversible impairment of left and right ventricular systolic and diastolic function during short-lasting atrial fibrillation in patients with an implantable atrial defibrillator: a tissue Doppler imaging study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24: 979-988.

Yu CM, Fung J, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zhang Y, Sanderson JE. Tissue Doppler Imaging is superior to Strain Rate Imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004; 110: 66-73.

Yu CM, Lin H, Ho PC, Yang H. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue Doppler echocardiography and the effects of age and heart rate. *Echocardiography* 2003; 20: 19-27.

Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H792-H799.

Wijbenga AA, Kasprzak JD, Ligthart JM, Vletter WB, Balk AH, Roelandt JR. Potentials and limitations of the Valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. *Am J Cardiol* 1999; 84: 76-81.

Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105:1503-8.

Publikationsliste

Poerner TC, Goebel B, Geiger T, Haghi D, Borggreffe M, Haase KK. Physiological range of mechanical synchronicity of the human heart: comparison between different echocardiographic assessment modalities. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31(9): 1163–1172.

Poerner TC, Haghi D, Süsselbeck T, Wolpert C, Borggreffe M, Haase KK. Variant angina with recurrent ventricular tachycardia successfully treated by stent implantation of a moderate ostial lesion of the right coronary artery. *Clin Cardiol*. 2005; 28: 394.

Kralev S*, **Poerner TC***, Basorth D, Lang S, Wolpert C, Haghi D, Borggreffe M, Haase KK, Sueselbeck T. Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST–elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors. *Am Heart J*. 2006;151:153-7. [* **equal contribution**]

Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Süsselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Haase KK. Noninvasive evaluation of left ventricular filling pressures in patients with abnormal relaxation. *Clin Sci (Lond)*. 2004 May; 106(5): 485-94.

Poerner TC, Goebel B, Vilardi S, Borggreffe M, Haase KK. A way to improve the reproducibility of measurements of myocardial velocity gradients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004 Jun;20(3):183-8.

Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Sueselbeck T, Pflieger S, Borggreffe M, Haase KK. Detection of a pseudonormal mitral inflow pattern: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Echocardiography* 2003 May; 20(4):345-56.

Poerner TC, Kralev S, Voelker W, Sueselbeck T, Latsch A, Pflieger S, Schumacher B, Borggreffe M, Haase KK. Natural history of small and medium-sized side branches after coronary stent implantation. *Am Heart J*. 2002 Apr;143(4):627-35.

Poerner TC, Ludwig B, Duda SH, Diesing P, Kalmar G, Süsselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Haase KK. Determinants of stent expansion in curved stenotic lesions: an in vitro experimental study. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Jul;15(7):727-35.

Poerner TC, Haase KK, Duda S. Impact of stent design on clinical outcome after coronary stent implantation. *Min Invas Ther & Allied Technol.* 2002; 11(4): 203-209.

Poerner TC, Haase KK, Wiesinger B, Wiskirchen J, Duda SH. Drug-coated stents. *Min Invas Ther & Allied Technol.* 2002; 11(4): 185-192.

Poerner TC, Sueselbeck T, Baumbach A, Oberhoff M, Herdeg C, Wnendt S, Borggrete M, König W, Haase KK. [Coronary stents: current development and perspectives]. *Perfusion* 2002, 11:434-448. German.

Pörner T, Voelker W, Teubner J, Gaudron P, Jungius KP, Liepsch D, Ertl G. [Quantifying the recoil of coronary stents: an in vitro study with the coronary stenosis model using high resolution roentgen technique]. *Biomed Tech (Berl).* 1997;42:205-6. German.

Haghi D, Papavassiliu T, Fluchter S, Kaden JJ, **Pörner T**, Borggrete M, Sueselbeck T. Variant form of the acute apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): observations on a novel entity. *Heart.* 2006 Mar;92(3):392-4.

Haghi D, Sueselbeck T, **Poerner T**, Borggrete M, Haase KK. A novel regional right ventricular wall-motion abnormality observed in a case of acute pulmonary embolism (reverse McConnell sign). *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Jan;18(1):75-7.

Latsch A, Sueselbeck T, Muth N, **Poerner T**, Baumbach A, Pflieger S, Borggrete M, Haase KK. Utilization of eptifibatide for treatment of severe dissections as a bail-out procedure. *Int J Cardiol.* 2004 Aug;96(2):229-33.

Kaden JJ, Dempfle CE, Sueselbeck T, Brueckmann M, **Poerner TC**, Haghi D, Haase KK, Borggrete M. Time-dependent changes in the plasma concentration of matrix metalloproteinase 9 after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2003;99(3):140-4.

Duda SH, **Poerner TC**, Wiesinger B, Rundback JH, Tepe G, Wiskirchen J, Haase KK. Drug-eluting stents: potential applications for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Mar;14(3):291-301.

Suselbeck T, von Furstenberg M, Latsch A, Haghi D, **Poerner T**, Pflieger S, Wolpert C, Borggrefe M, Haase KK. Comparison of clinical, angiographic, and intravascular ultrasound parameters after direct stenting versus predilation. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 1;91(3):337-40.

Suselbeck T, Latsch A, von Furstenberg M, **Pörner T**, Pflieger S, Wolpert C, Borggrefe M, Haase KK. [Expansion of the Multilink-Tristar stent after direct implantation and predilatation: comparison of clinical, angiography and intravascular ultrasound parameters]. *Z Kardi-ol*. 2002 Jun;91(6):487-92. German.

Kalmar G, Hubner F, Voelker W, Hutzenlaub J, Teubner J, **Poerner T**, Suselbeck T, Borggrefe M, Haase KK. Radial force and wall apposition of balloon-expandable vascular stents in eccentric stenoses: an in vitro evaluation in a curved vessel model. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 May;13(5):499-508.

Suselbeck T, Latsch A, Siri H, Gonska B, **Poerner T**, Pflieger S, Schumacher B, Borggrefe M, Haase KK. Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 1;88(3):243-7.

Kalmar G, **Pörner T**, Weigand C, Teubner J, Liepsch D, Gaudron P, Ertl G, Voelker W. [Optimal expansion of the multi-link stent. An in vitro study with high resolution roentgen technique]. *Z Kardi-ol*. 1998 May;87(5):344-52. German.

Süselbeck T, Turkoglu A, Lang S, Krause B, Kralew S, Haghi D, **Poerner T**, Kaden J, Borggrefe M, Haase KK. Direct versus conventional stent implantation in patients with acute coronary syndrome just before the era of drug-eluting stents. *Int J Cardiol* 2005 Oct 105:1, 85-9.

Förderung und Forschungspreise

Forschungspreis der Herzkind e.V. Stiftung, Braunschweig:

- Arbeit: „Regionale Myokardfunktion im Langzeitverlauf nach Morbus Kawasaki mit Myokardbeteiligung: eine Belastungsuntersuchung mittels Strain Rate Echokardiographie“ (2004), Kooperation mit der Universitätskinderklinik Heidelberg

Förderung durch Forschungsfonds der Fakultät für Medizin Mannheim, Universität Heidelberg:

- 098200/99-248: Determinanten der Expansion verschiedener Koronarerstents in gekrümmten Stenosen: eine in-vitro experimentelle Studie (2001), Kooperation mit TU Berlin
- 932651.1: Automatische Klassifikation für rechnerunterstützte Analyse von Myokarddopplerbilder (2002), Kooperation mit Lehrstuhl für Informatik V der Universität Mannheim
- 932832.1 und 932832.2: Einfluss der Koronarperfusion auf die regionale Myokardfunktion bei Patienten mit Koronarstenosen: eine simultane Untersuchung mittels Strain Rate Echokardiographie und intrakoronarer Druckmessung während eines Ischämieprovokationstests mit Adenosin (2003)

Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben:

Professor Dr. med. H.-R. Figulla, Direktor der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Überlassung des Themas, die kritische Durchsicht des Manuskriptes und insbesondere für die Möglichkeit, meine akademische Laufbahn in Jena weiterzuführen.

Professor Dr. med. Karl K. Haase, ehemaliger leitender Oberarzt der I. Medizinischen Universitätsklinik, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, für die intensive Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit, für die Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse und bei Erstellung meiner ersten Publikationen. Seine stets kollegiale und freundschaftliche Betreuung war für meinen wissenschaftlichen Werdegang von entscheidender Bedeutung.

Dr. med. Björn Goebel, früher Doktorand und gegenwärtig Arzt in der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für seine Teilnahme an allen Studien und die unermüdliche Mitwirkung in der Arbeitsgruppe, insbesondere bei der Doktorandenbetreuung. Seine kritische Auseinandersetzung mit der Methodik und unsere vielen fruchtbaren Diskussionen habe ich sehr geschätzt. Seine engagierte Mitarbeit hat zum Gelingen meiner Habilitation maßgeblich beigetragen.

Privatdozent Dr. med. Frank Weidemann, früher Kollege in der I. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim, gegenwärtig in der I. Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig, für seine Hilfe bei der Einarbeitung mit verschiedenen Computerprogrammen zur Auswertung der Myokarddopplerbefunde.

Dr. med. Raoul Arnold, Facharzt an der Universitätskinderklinik Heidelberg, für seine Mitwirkung bei der Studienplanung, bei der Patientenrekrutierung sowie bei der Durchführung der Untersuchungen an pädiatrischen Patienten und bei der Ergebnisinterpretation.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, Doktorandinnen und Doktoranden: Dr. med. Petra Unglaub, Dr. med. Stefan Kralev, Tobias Geiger, Wen Ming, Sisi Vilardi, Ines Böhnisch, Eric Koletzki, Sabine Jantscha und Claudia Vetter.

Über den Rahmen dieser Arbeit hinaus möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern und Vorbildern bedanken:

Professor Dr. med. Wolfram Voelker, früher Oberarzt der II. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim, aktuell leitender Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, der meine Tätigkeit in Mannheim von Beginn an betreute und mir den Weg zu einem guten Arzt, Wissenschaftler und Hochschullehrer zeigte.

Professor Dr. med. Georg Ertl, früher Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim, aktuell Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, der mir als Doktorvater und Klinikdirektor die Möglichkeit einer beruflichen Laufbahn in Deutschland eröffnete.

Besonders herzlich danke ich meiner Familie für die große Geduld und die Unterstützung nicht nur während der Zeit dieser Studien.

Lebenslauf

PERSONALIEN

Name, Vornamen: Pörner, Tudor Constantin
Geburtsdatum: 05.06.1966
Geburtsort: Bukarest, Rumänien
Familienstand: verheiratet, ein 9-jähriger Sohn
Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULLAUFBAHN

1972-1980 Grundschole in Bukarest
1980-1984 Informatik-Lyzeum Nr.1 in Bukarest, Abitur (1984)

STUDIUM

1984-1990 Humanmedizin an der "Carol Davila" Universität für Medizin Bukarest
1990 Staatsexamen, Diplomarbeit zum Thema: "Gegenwärtige operative Behandlungskonzepte bei primären Tumoren der Halswirbelsäule"

WEITERBILDUNG

1. In Rumänien

1991-1995 Assistent an den Med. Unikliniken "Coltea" und "Constructorilor" Bukarest
1995 Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin

2. In Deutschland (Approbation als Arzt verliehen durch Regierungspräsidium Stuttgart)

1995 –1996 Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (D.A.A.D) in der II. Med. Klinik Mannheim, Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. G. Ertl)
01/1998: Dissertation zum Thema: "Wertigkeit der Hochdruckballondilatation für die Implantation der Koronarstents. Eine in-vitro-Untersuchung mittels direktvergrößernder Röntgentechnik und intravaskulärem Ultraschall" (cum laude)
ab 01/1997: wiss. Mitarbeiter in der II. Med. Klinik, dann ab 2001 (nach Fusion mit der I. Med. Klinik) in der I. Med. Klinik Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor bis 12/1998 Prof. Dr. G. Ertl, ab 10/2000 Prof. Dr. M. Borggrefe)
1999: Anerkennung als Arzt für Innere Medizin (LÄK Baden-Württemberg)
2005: Anerkennung der Gebietsbezeichnung „Kardiologie“ (LÄK Baden-Württemberg)

AKTUELLE POSITION (seit 10/2005):

Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I der FSU Jena (Direktor: Prof. Dr. H.-R. Figulla)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die aktuelle Habilitationsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachfolgend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. H.-R. Figulla, Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena : Überlassung des Themas, Begleitung und kritische Diskussion, Durchsicht und Korrektur der Manuskripte.
2. Prof. Dr. med. K. K. Haase, bis 2004 leitender Oberarzt der I. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim, aktuell Leiter der Fachabteilung Kardiologie in Klinikum Reutlingen: Planung und Durchführung der Studien sowie Datenanalyse und Vorbereitung vieler Manuskripte.
3. Herr Dr. med. R. Arnold, Facharzt an der Universitätskinderklinik Heidelberg: Rekrutierung der pädiatrischen Patienten mit Kawasaki Syndrom und mit operativ korrigierter Transposition großer Arterien durch Vorhofumkehr, Mitarbeit bei den klinischen Studien, Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.
4. Herr Dr. med. B. Goebel, früher Doktorand und gegenwärtig Arzt in der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena: Mitarbeit bei den klinischen Studien und Auswertung der Daten, Diskussion und Auseinandersetzung mit der Methodik.
5. Frau Dr. med. P. Unglaub, frühere Doktorandin der I. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim: Mitarbeit bei den klinischen Studien und Auswertung der Daten im Rahmen ihrer Promotionsarbeit.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs-

bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, im März 2006

Dr. med. Tudor C. Pörner

Hiermit erkläre ich, dass an keiner anderen Stelle ein Habilitationsverfahren für das gleiche Fachgebiet beantragt oder erfolglos beendet wurde.

Jena, im März 2006

Dr. med. Tudor C. Pörner